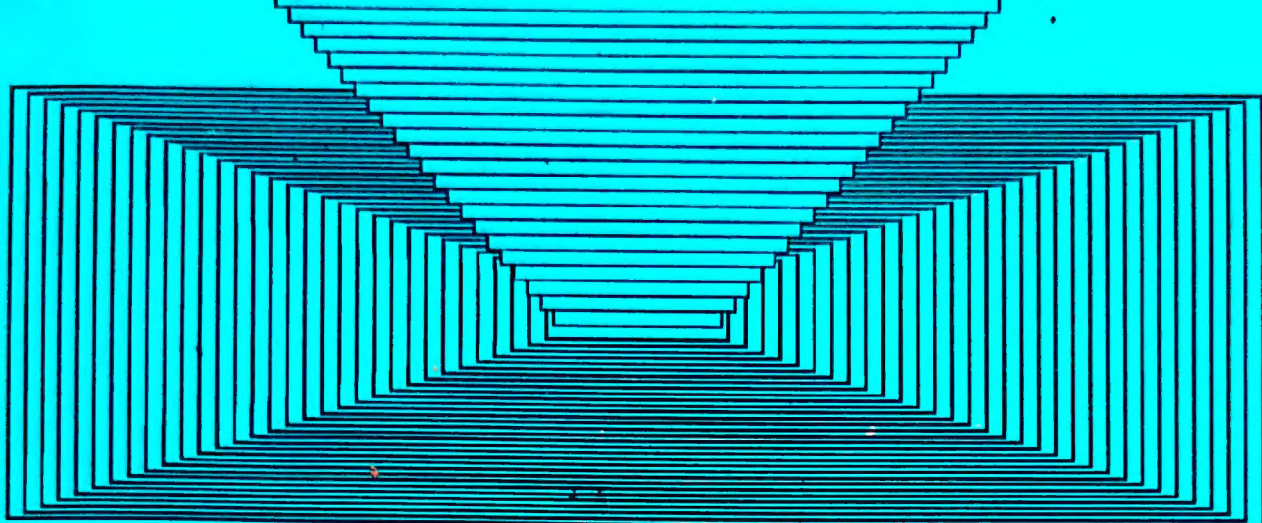
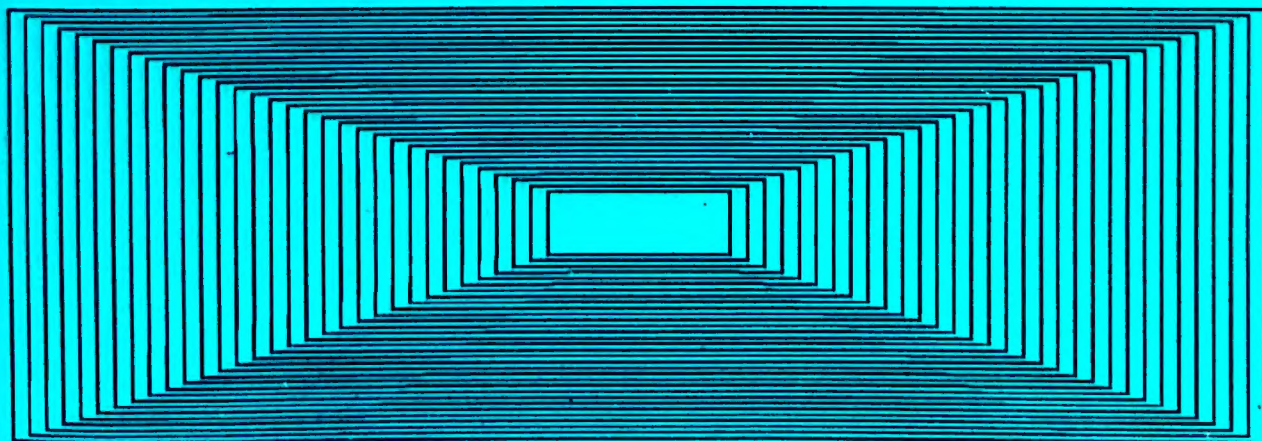
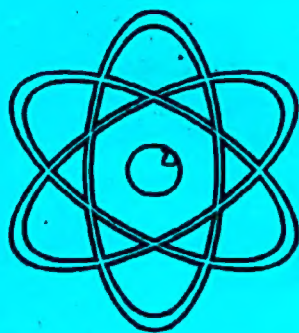


Prof. Dr. Doc. Dumitru DOBRESCU
Membru Corespondent al ACADEMIEI



GERONTO

FARMACOLOGIE



Editura **MONDAN**

Toate drepturile asupra acestei ediții aparțin editurii MONDAN
Reproducerea integrală sau parțială a textului este interzisă și va fi
pedepsită conform legii.

DIFUZARE ; Editura MONDAN - București , Aleea Arinii Dornei nr. 10,
ap. 28, sect. 6, c.p. 77533
telefon: 6. 31. 35. 27.

I.S.B.N - 973 - 96297 - 7 - 6.

PROFESOR DOCTOR DOCENT DUMITRU DOBRESCU

Membru corespondent al ACADEMIEI ROMÂNE

GERONTOFARMACOLOGIE

**EDITURA MONDAN
BUCUREȘTI
1995**

DE ACELAȘI AUTOR

SINGUR AUTOR

- Farmacodinamie. Manual de lucrări practice. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1967 (365 pag.).
- Farmacodinamie. Manual. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1970 (556 pag.).
- Farmacodinamie generală. Manual de învățământ programat. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1972 (204 pag.).
- Farmacodinamie. Manual. Ediția a II-a revizuită. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1977 (588 pag.).
- Farmacoterapie. Editura Medicală, București, 1981. (1053 pag.). Premiul Victor Babeș al Academiei Române.
- Farmacoterapie practică. Editura Medicală, București, 1989 (2 vol., 1058 pag.).

PRIM AUTOR

- Asocieria medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice. Editura Medicală, București, 1971 (183 pag.).

COAUTOR

- Produse farmaceutice românești. Editura Medicală, București, 1964 (776 pag.). 12 capitole.
- Progrese recente în terapeutică medicală. Editura Medicală, București, 1965. Capitolul "Enzime în terapeutică".
- Farmacologie. Manual. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1965.
- Produse farmaceutice românești. Ediția a II-a revizuită. Editura Medicală, București, 1970.
- Terapeutică medicală. Sub red. Radu Păun. Editura Medicală, București, 1982. Capitolul "Interacțiunile medicamentelor".

CUPRINS

Prefață	9
1. Introducere în Gerontologie și Geriatrie	11
1.1. Aspecte demografice	11
1.2. Modificări structurale și funcționale ale organismului, legate de vârstă	15
1.3. Unele probleme generale de geriatrie	25
2. Farmacocinetica gerontologică	29
2.1. Proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor	30
2.2. Procese fizico-chimice la nivelul membranelor biologice și sângelui	35
2.3. Concepte fundamentale în farmacocinetică	37
2.4. Etapele farmacocinetice și procesele speciale ale acestora. Particularități farmacocinetice la vârstnici	47
3. Farmacodinamia gerontologică	62
3.1. Acțiunea farmacodinamică	62
3.2. Factori care influențează acțiunea farmacodinamică	63
3.3. Particularități farmacodinamice la vârstnici	66
4. Farmacotoxicologia gerontologică	69
4.1. Efecte secundare	69
4.2. Efecte toxice	69
4.3. Intoleranța	70
4.4. Toleranța	70
4.5. Farmacodependența	71
4.6. Efecte adverse asupra procesului reproducerii	71
4.7. Efecte cancerigene	71
4.8. Efecte mutagene	72
4.9. Particularități farmacotoxicologice la vârstnici	72
5. Farmacografia gerontologică	78
5.1. Denumirea medicamentelor	78

5.2. Forme farmaceutice	78
5.3. Prescripția medicală	81
5.4. Reglementări privind prescrierea și eliberarea medicamentelor	82
5.5. Căi și metode de administrare a medicamentelor	82
5.6. Aspecte particulare privind administrarea medicamentelor la vârstnici	88
6. Farmacoterapia generală și gerontologică	94
6.1. Planul terapeutic	94
6.2. Menajarea sau stimularea capacității de refacere a organismului	95
6.3. Scopul curativ și atitudinea profilactică	95
6.4. Diagnosticul	95
6.5. Necesitatea administrării de medicamente	96
6.6. Stabilirea tipului de farmacoterapie	96
6.7. Alegerea medicamentelor	96
6.8. Stabilirea datelor de farmacografie	97
6.9. Aproximarea duratei tratamentului	97
6.10. Controlul administrării	97
6.11. Controlul eficienței	98
6.12. Adaptarea medicației în funcție de evoluție	98
6.13. Încetarea tratamentului medicamentos	98
6.14. Instruirea bolnavului și/sau a familiei sale	98
7. Farmacoepidemiologia generală	100
8. Antiacide, antiulceroase	103
9. Antiemetice	108
10. Laxative, purgative	111
11. Antidiareice	114
12. Coleretice, colecistokinetice, antilitiazice	117
13. Antidiabetice	119
14. Vitamine	123
15. Substanțe minerale	128
16. Anabolizante	132
17. Anticoagulante și antitrombotice	133
18. Antihemoragice (hemostatice și antifibrinolitice)	139
19. Antianemice	141
20. Hipolipemiante	144
21. Substituenți de plasmă și soluții perfuzabile	148

22. Glicozizi cardiotonici	149
23. Antiaritmice	154
24. Antianginoase	159
25. Antihipertensive	164
26. Diuretice	171
27. Vasodilatatoare periferice	176
28. Vasoprotectoare	181
29. Beta-adrenolitice	182
30. Medicația dermatologică	185
31. Medicația incontinenței urinare	187
32. Medicația hipertrofiei benigne de prostată	190
33. Corticosteroizi	192
34. Medicamente tiroidiene	195
35. Antitiroidiene	197
36. Antibiotice de uz sistemic	200
37. Antireumatice	219
38. Miorelaxante	224
39. Antigutoase	227
40. Analgezice opioide	229
41. Analgezice - antipiretice	233
42. Antiepileptice	236
43. Antiparkinsoniene	239
44. Antipsihotice	243
45. Anxiolitice	246
46. Hipnotice și sedative	251
47. Antidepresive	256
48. Psihostimulante	261
49. Antiașmatice	263
50. Expectorante	268
51. Antitusive	271
52. Antihistaminice	273
Anexa 1. Medicamente care trebuie evitate sau utilizate cu prudență în boli hepatice	275
Anexa 2. Medicamente care trebuie evitate sau utilizate cu prudență în insuficiența renală.	282
Anexa 3. Medicamente administrate în perfuzii intravenoase	294
Anexa 4. Influența medicamentelor asupra testelor de laborator	305
Bibliografie	336
Index alfabetic	341
Summary	349
Contents	350

PREFAȚĂ

Numeroase statistici evidențiază tot mai insistent, de câteva decenii, îmbătrânirea populației umane. În prezent, oamenii vârstei a treia reprezintă 10 - 17% din populația țărilor dezvoltate și 3 - 5% în țările puțin dezvoltate. Pentru viitor se prevede creșterea rapidă a procentelor menționate.

Organismul vârstnicilor este gazda a două categorii de fenomene care contribuie la scăderea calității vieții: declinul inexorabil, morfologic, fiziologico-metabolic și psihic; boli cronice degenerative și boli acute, favorizate de fondul biologic deficitar.

Datele menționate sunt suficiente pentru a explica de ce vârstnicii folosesc mai multe medicamente decât oricare alte categorii ale populației și anume 25 - 50% din consumul total, în diverse țări. Studii în acest domeniu arată că 70 - 90% din oamenii vârstnici fac tratamente zilnice cu medicamente, 25 - 35% dintre ei primind 3 - 6 medicamente pe zi.

Consumul mare de medicamente, de către vârstnici, aduce beneficii evidente, reprezentând pentru mulți principalul mijloc de menținere a calității vieții la cote cât mai bune. Totodată, însă, acest consum este și un generator de efecte adverse, mai frecvente la vârstnici, care fac ca raportul beneficiu-pierdere să nu fie întotdeauna cel scontat.

Practica terapeutică geriatrică a sesizat de mult timp unele deosebiri farmacologice la vârstnici, în comparație cu adulții și tinerii. Multe dintre aceste observații, date analitice de etapă, au fost publicate în numeroase țări, în reviste medicale și farmaceutice. Treptat, au apărut și unele încercări de grupare a datelor menționate, concepute sub forma unor capitole, în general de mici dimensiuni, în cărți de farmacologie sau de terapeutică.

Din cunoștințele noastre, nu există încă o carte de gerontofarmacologie. De aceea, am considerat necesar și util să alcătuim volumul de față, primul în literatura internațională, ca o încercare de sinteză a numeroaselor date analitice existente dispart în literatură, majoritatea verificate și confirmate de îndelungata noastră experiență proprie, clinică și farmacoterapică. Prin acest volum dorim să concretizăm ideea că, în evoluția științelor, după o primă fază de acumulare a unui număr suficient de date analitice, urmează în mod logic faza de sinteză, de sistematizare a cunoștințelor, după criterii proprii fiecărei ramuri de știință.

În lucrarea de față am gândit că cea mai bună sistematizare se poate face având la bază concepția noastră privind ramurile *Farmacologiei moderne* (farmacocinetica, farmacodinamia, farmacotoxicologia, farmacoterapia, farmacografia, farmacoepidemiologia), folosită și la lucrările noastre anterioare: *Farmacoterapia* (1981)

și *Farmacoterapia practică* (1989). Numeroase convorbiri avute cu beneficiarii acestor lucrări ne-au convins că modul nostru de grupare a numărului imens de cunoștințe privind medicamentele, este logic, simplu, didactic, apreciat de mulți practicieni ca fiind unul care i-a ajutat cel mai mult să le fie accesibilă Farmacologia.

În conceperea lucrării noastre am considerat că este indispensabil să ținem seama de legea fundamentală a Farmacologiei, potrivit căreia medicamentele acționează modificând, în sens pozitiv sau negativ, funcțiile fiziologice. Potrivit acestei legi, Farmacologia este o fiziologie aplicată. De aceea, primul capitol al cărții prezintă o introducere în Gerontologie și Geriatrie, iar la fiecare capitol am introdus un subcapitol de "baze fiziopatologice" în care am prezentat, cât mai concis posibil, unele date corelate direct cu problemele de Farmacologie.

În ordonarea capitolelor cărții am ținut seama de Nomenclatorul de medicamente al Ministerului Sănătății. Acest nomenclator, refăcut în 1992, la inițiativa subsemnatului, pe atunci președinte al Comisiei medicamentului, folosește clasificarea ATC (anatomică, terapeutică-farmacologică, chimică) a medicamentelor. Clasificarea a fost concepută de Consiliul Nordic al Medicamentelor, care cuprinde Danemarca, Finlanda, Islanda, Norvegia și Suedia. Clasificarea ATC este singura agreată de Organizația Mondială a Sănătății. România este prima țară care a adoptat și folosește această clasificare, după țările inițitoare.

Lucrarea noastră cuprinde, în primul rând, cunoștințe de gerontofarmacocinetică, gerontofarmacodinamie și gerontofarmacotoxicologie.

Gerontofarmacoterapia este dezvoltată corespunzător, dar numai în ceea ce privește farmacoterapia geriatrică, care este completată cu toate datele necesare de farmacografie și farmacoepidemiologie. Lucrarea nu cuprinde un capitol de farmacoterapie a senescenței întrucât, în prezent, nu există încă medicamente pentru care să se fi adus suficiente dovezi obiective de eficacitate.

Cartea a fost concepută să aibă, în primul rând, un caracter informativ, să fie prezentă pe masa de lucru a fiecărui practician. De aceea, pe lângă aspectele particulare întâlnite la vârstnici, cuprinde și informații de uz curent, necesare unei farmacoterapii corecte. Totodată, prin structura ei și prin partea generală, cartea are și un caracter formativ, oferind criterii științifice de gândire farmacologică.

Lucrarea noastră se adresează tuturor practicienilor, medici și farmaciști, care în activitatea lor sunt implicați în administrarea medicamentelor la vârstnici. Dat fiind profilul cărții, nu a fost posibilă decât cuprinderea aspectelor terapeutice comune tuturor specialităților medicale. Numeroasele aspecte particulare fiecărei specialități nu își aveau locul într-o astfel de carte.

București, martie 1995

**Profesor dr. docent
DUMITRU DOBRESCU**

1. INTRODUCERE ÎN GERONTOLOGIE ȘI GERIATRIE

Evoluția speciei umane a impus delimitarea, în cadrul biologiei și medicinei, a unor preocupări particulare pentru oamenii vârstnici. Cunoștințele acumulate au permis conturarea a două ramuri de știință apropiate: Gerontologia și Geriatria. Medicina modernă implică studiul Gerontologiei și practica Geriatriei.

Gerontologia (grec. gerontos - om bătrân, logos - cuvânt, studiu, știință) este ramura biologiei care studiază procesele de îmbătrânire. Ea aplică științele fundamentale la studiul tuturor aspectelor îmbătrânirii (medicale, sociologice, economice, comportamentale).

Geriatria (grec. gerontos și iatros - medic sau iatreia - tratament) este ramura medicinei care se ocupă cu tratamentul omului vârstnic, abordând sănătatea acestuia din toate punctele de vedere (prevenire, tratament, readaptare, supraveghere continuă).

Geriatria a fost orientată îndeosebi spre aspectele de medicină a dependenței. Se tinde ca ea să prevină dependența, pentru a diminua și întârzia manifestările bătrâneții: scăderea funcțiilor cognitive până la demență; tulburările timice care pot determina suicidul; tulburările de echilibru și de mers, cauze ale căderilor; dezechilibre sfincteriene; malnutriția etc. (14).

1.1. ASPECTE DEMOGRAFICE

În principiu, intrarea oamenilor în categoria geriatrică este considerată de la vârsta de 75 ani. Mulți autori iau ca reper, pentru începutul perioadei vârstnice de viață, 65 ani, având în vedere că, în general, aceasta este etatea pensionării.

Speranța de viață a crescut constant, în majoritatea țărilor dezvoltate, o dată cu trecerea timpului.

Între anii 1960 - 1990 speranța de viață a crescut în toate țările europene (tabelul nr. 1). În secolul XX speranța de viață a crescut cu 25 de ani, ceea ce s-a numit "cadoul secolului" (1).

Tabelul nr.1

Speranța de viață la naștere în anii 1960 și 1990 în unele țări europene. (Date ale Centrului de calcul și statistică sanitară al Ministerului Sănătății)

Țara	Masculin		Feminin	
	1960	1990	1960	1990
Austria	65,6	72,5	72,0	79,0
Belgia	66,8	72,9	72,7	79,6
Bulgaria	67,8	68,2	71,4	75,0
Danemarca	70,4	72,0	74,1	77,7
Elveția	68,7	74,1	74,1	80,9
Finlanda	65,1	71,1	72,0	79,1
Franța	67,0	72,9	73,5	80,9
Germania	66,9	73,0	72,2	79,6
Grecia	67,2	73,0	70,5	78,8
Islanda	67,8	71,9	71,4	77,4
Italia	66,5	73,8	71,4	80,2
Norvegia	71,2	73,4	75,8	79,8
Olanda	71,3	73,8	75,3	80,0
Polonia	64,8	66,5	70,5	75,5
Portugalia	60,7	70,0	66,4	77,3
Regatul Unit	67,9	72,8	73,6	78,4
România	63,9	66,5	67,1	72,4
Spania	66,9	73,6	71,7	80,4
Suedia	71,2	74,8	74,9	80,4
Ungaria	65,9	65,1	70,2	73,7

Factori complecși au contribuit la această evoluție spectaculoasă, la îmbătrânirea demografică și anume progresele sociale și economice, scăderea nașterilor, dezvoltarea științelor medicale, ameliorarea alimentației și stării sanitare, toate determinând, în final, reducerea morbidității și mortalității generale (91).

În SUA, în anul 1900, speranța de viață a fost de 47 ani, iar 4% din populație avea peste 65 ani. În 1991 valorile respective au devenit 75 ani și 12,2%. Circa 80% din saltul menționat este datorat scăderii mortalității materne și infantile, celelalte 20% reprezentând progrese în prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale, diabetului, altor boli cronice. Se consideră că cei 28 de ani, câștigați pentru speranța de viață, egalează o creștere similară obținută într-o perioadă anterioară foarte lungă din istoria omenirii și anume, între anii 3000 î.Hr. și 1900.

Există o diferență între sexe în ceea ce privește speranța de viață. În SUA, durata acesteia, la femei, este cu 6,8 ani mai mare decât la bărbați. În 1987, existau 17,7 milioane femei și 12,1 milioane bărbați, peste 65 ani, ceea ce înseamnă 146 femei pentru 100 bărbați. O mare parte din această diferență (75%) este produsă de unele boli (coronaropatii, cancer pulmonar, emfizem), accidente (industriale, de circulație), ciroză hepatică (91).

Statisticile internaționale arată că, în 1970, în lume trăiau 291 milioane persoane având etatea peste 60 ani, reprezentând 8% din populația mondială. Se estimează că în anul 2000 aceste valori vor fi de 585 milioane, respectiv 9%.

În România, în anul 2020, vor exista probabil 26 milioane de locuitori, din care 6102000 vor fi în vârstă de peste 60 ani (față de 3736000 în 1991). Populația peste 75 de ani va fi de peste 2 milioane (60% femei și 40% bărbați).

Creșterea proporției populației vârstnice reiese și din tabelul nr.2.

Tabelul nr.2

*Proporția populației în vârstă de peste 65 ani, în 1985 și 2005, în unele țări
(Brocklehurst și col., 1992)*

	% din populația peste 65 ani	
	1985	2005
Europa		
Franța	12,4	14,8
Germania	14,5	18,9
Grecia	13,1	16,9
Italia	13,0	16,9
Marca Britanie	15,1	15,3
Polonia	9,4	12,3
Suedia	16,9	17,2
Ungaria	12,5	15,0
America de Nord		
Canada	10,4	12,5
USA	12,0	13,1
Alte țări dezvoltate		
Australia	10,1	11,4
Japonia	10,0	16,5
Țări puțin dezvoltate		
Brazilia	4,3	5,8
China	5,1	7,4
India	4,3	6,1
Kenia	2,1 (în 1988)	2,1
Mexic	3,5	4,6

1.2. MODIFICĂRI STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE ALE ORGANISMULUI, LEGATE DE VÂRSTĂ

1.2.1. Considerații generale

Gerontologia modernă nu consideră îmbătrânirea ca o boală și nici ca un fenomen unitar. Gerontologia trebuie să identifice modificările datorate vârstei și să le deosebească de procesele patologice. Trebuie avut în vedere că, odată cu adăugarea anilor, organismul este expus unor afecțiuni care se dezvoltă lent, insidios, pe o durată lungă, de exemplu bolile cardio-vasculare și cerebro-vasculare, tumorile maligne, tulburările psihice, bolile aparatului locomotor, ale auzului și văzului. Aceste afecțiuni determină diferite tipuri și grade de invaliditate, care conduc la dependența persoanelor respective de ajutorul altora.

Bătrânețea este vârsta declinului fizic-morfologic, fiziologic, metabolic, psihologic al organismului, a deteriorării lui structurale și funcționale, a degradării trupești și psihice (64).

Procesul de îmbătrânire a unei persoane este rezultatul unor modificări complexe și multiple, care încep imediat după concepție și continuă toată viața. În mod curent, se consideră că îmbătrânirea începe odată cu sfârșitul perioadei de dezvoltare și de creștere.

În realitate nu există o limită distinctă între oprirea proceselor de dezvoltare și începutul modificărilor degenerative. Unele procese degenerative încep înaintea opririi dezvoltării.

Viteza îmbătrânirii la animale diferă după specii și este proporțională cu activitatea metabolică. Vârsta medie este de 12 ani pentru pisică, 80 ani pentru gâscă, 100 ani pentru papagal, 150 ani pentru broască țestoasă.

Ritmul îmbătrânirii este diferit de la o persoană la alta și, la același individ, de la un organ la altul.

Îmbătrânirea este caracterizată prin scăderea capacității mecanismelor de reglare de a se opune tendințelor entropice din exteriorul și interiorul organismului. Inițial apar dezordini locale, corectate de organism în proporții variate. În timp dezordinile se extind. Cu vârsta entropia sistemului crește treptat. Procesul de îmbătrânire cuprinde toate organele și toate mecanismele de reglare ale organismului. Aceste mecanisme scad în ordine inversă celei în care au apărut (73).

Principala diferență între organismul tânăr și cel vârstnic este pierderea sau scăderea capacității de adaptare la variațiile condițiilor de viață. Se consideră că, la mulți vârstnici sănătoși, cea mai mare parte din funcțiile fiziologice se mențin la valori normale, în condiții bazale. Rezervele funcționale ale aparatelor, sistemelor și mecanismelor homeostatice sunt însă diminuate, aceasta evidențiindu-se în situații de solicitare deosebită. În acest sens se afirmă că bătrânul, chiar sănătos, este fragil, vulnerabil, cu rezistență slabă față de agresiuni și capacitate slabă de adaptare, este un bolnav inaparent, frust, necunoscut, potențial. Intensitatea scăderii capacității de adaptare și formele de apariție a acesteia sunt influențate mai puțin de vârsta cronologică și mai mult de cea biologică.

Diminuarea capacităților la vârstnici poate fi de natură somatică, psihosomatică sau psihică (78). Ei prezintă câțiva factori limitativi ai condiției fizice: scăderea forței musculare, osteoporoza, artroza, tulburări cardio-vasculare și pulmonare.

1.2.2. Aspecte ale îmbătrânirii la nivel celular

Din punct de vedere al îmbătrânirii celulare se disting două tipuri de celule (82).

a) Unele sunt celulele specializate, numite postmitotice fixate, care nu se divid, după ce au atins un grad de specializare (de exemplu neuronii, celulele cromafine). Neuronii nu sunt înlocuiți când se pierd, de aceea numărul lor scade cu vârsta. În celulele nervoase nu se observă modificări ale mitocondriilor și ARN-ului, legate de vârstă. Modificări degenerative apar cu vârsta la nivelul aparatului Golgi și al altor organite intracelulare.

În citoplasma celulelor postmitotice se acumulează treptat lipofuscina, pigmentul îmbătrânirii, format din resturile materiale în fagozomi, conținând 30 - 40% lipide și proteine și interferând cu funcțiile celulare. Estimarea cantitativă a lipofuscinei se face pe cupe microscopice, măsurând procentul dintr-o unitate de suprafață ocupat de pigment sau extrăgându-l cu solvenți adecvați și dozându-l. La microscopia în ultraviolet depozitele respective apar ca zone fluorescente albastru-verde.

Creșterea medie a lipofuscinei în inimă este de 0,06% din volumul celular pe an. Când depunerea este importantă se vorbește de atrofie brună. Viteza depunerii este crescută în deficitul vitaminei E.

Cu vârsta, unele celule cresc în dimensiuni, se pierde regularitatea structurii țesuturilor, numărul celulelor scade cu până la 30%, cresc depozitele de grăsimi, mascând pierderea de masă celulară.

Semne de îmbătrânire au fost descrise și la nivelul colagenului, proteină din țesutul conjunctiv, care reprezintă circa o treime din toate proteinele organismului. Colagenul nu se reînnoiește în cursul vieții, dar își schimbă solubilitatea și turgescența.

b) Alte celule, numite intermitotice, pot fi nediferențiate (de exemplu celulele stratului bazal epidermic) sau diferențiate (de exemplu celulele hepatice), care se divid. Cu vârsta se înregistrează limitarea capacității reproductive a acestor celule. La nivelul mușchilor netezi nu se produc modificări evidente.

În schimb se înregistrează pierderea țesutului folicular din splină, creșterea țesutului fibros și acumularea de pigmenți în suprarenale, acumularea de celule brune în ficat, celule anormale, nuclei giganti în rinichi, scăderea mitozelor, distensia foliculilor, alterarea coloidului și înlocuirea țesutului conjunctiv reticular cu colagen dens în tiroidă, creșterea cantității de colagen în țesutul conjunctiv.

1.2.3. Modificări structurale ale unor țesuturi și organe legate de vârstă

Cu vârsta se dezvoltă modificări distrofo-atrofice în toate țesuturile.

Masa musculară scade. Masa proteică și conținutul mineral al osului scad după 40 de ani, oasele se rarefiază, se deformează, se tasează, apar fracturi. Talia scade prin tasarea vertebrelor. Osteoporoza este favorizată de viața sedentară și lipsa exercițiilor fizice, care contribuie și la atrofia musculară. Se apreciază că toți vârstnicii suferă de osteoporoză, mai mult sau mai puțin exprimată.

Pielea se atrofiază, cresc colagenul intercelular și elastina, iar aceasta își pierde structura și elasticitatea, scade colagenul solubil.

Alterarea fibrelor de colagen, asemănătoare cu cea observată la animale în vârstă, ar putea fi corelată cu insuficiența pluriendocriniană (63).

Scade părul, devenit subțire, moale, se reduce paniculul adipos.

Modificările componentelor aparatului locomotor determină, în general, scădere ponderală, la aceasta contribuind și diminuarea organelor interne și a apei totale, mai mult lichidul intracelular, cu modificarea raportului între lichidul intra și extracelular.

Cu vârsta se manifestă tendința la scleroză vasculară și viscerală, prin distrofia țesutului elastic și colagenului. Arterioscleroza începe înainte de pubertate și se dezvoltă în timp, determinând tulburări circulatorii, cu scăderea capacității funcționale, dar și tendința la tromboze și rupturi vasculare.

Durata vieții hematiilor este normală. Numărul și distribuția leucocitelor sunt neschimbate. Limfocitele T scad.

Ficatul scade în greutate, cu circa 37% între 24 și 90 ani, mai mult la femei (40%), decât la bărbați (28%) (10). Liposomii hepatici conțin mai multă lipofuscină.

Diametrul anteroposterior al toracelui crește.

1.2.4. Modificări funcționale legate de vârstă

La vârstnici, catabolismul prevalează asupra anabolismului. Toate funcțiile sunt încetinite, reduse. Scad randamentul și performanțele tuturor organelor.

Inima prezintă diminuarea energiei și randamentului, scad debitul - volum și debitul cardiac, travaliul ventriculului stâng, rezerva cardiacă. Tensiunea sistolică și cea diastolică cresc. Unele modificări privind circulația sanguină sunt indicate în tabelul nr.3.

Înainte de 80 de ani nu scade volumul sanguin. Fibrinogenul și VSH-ul cresc. Plachetele au adezivitatea crescută. Scad leucocitoza în inflamație și producerea imunoglobulinelor la stimularea antigenică. Capacitatea imună scade, deși gamaglobulinele totale cresc. Diminuă rezistența nespecifică la agresiuni externe (frig, cald, traumatisme, subalimentație, toxice). Dezechilibrele rapide determină ușor decompensări.

Tabelul nr.3

Modificări în circulația regională
(Judd și col., 1986)

	Valori medii la 50 ani (litri/min)	Rata medie a modificărilor (% pe an)
Debit cardiac	5,01	- 1,01
Flux hepatic portal	1,40	- 0,3
Flux sanguin renal	0,91	- 1,9
Flux sanguin cerebral	0,66	- 0,5
Restul	(2,03)	(- 1,3)

Plămânul are scăzută suprafața de hematoză, rația ventilație/perfuzie, difuziunea gazelor. Scad saturarea cu oxigen a sângelui și utilizarea oxigenului tisular (tabelul nr.4). Scade complianța peretelui toracic. Volumul rezidual se dublează, capacitatea vitală scade.

Tabelul nr.4

Valori normale ale PO_2 (mm Hg)
(Judd și col., 1986)

Grupa de vârstă	Media	Limita inferioară normală
41 - 50	88	84
51 - 60	84	80
61 - 70	77	73
71 - 80	75	64

Fluxul sanguin hepatic scade cu 35% între decada a treia și a zecea. Sinteza colesterolului și a acizilor biliari este diminuată, scade secreția biliară și crește colesterolul biliar. Scade sinteza albuminei, concentrația ei serică putând fi redusă cu până la 20%. Scade retenția hepatică a bromsulfaleinei. Cresc gamaglobulinele serice.

Rinichiul prezintă scăderea debitului sanguin, filtrării glomerulare și a reabsorbției tubulare.

Vârstnicii pot prezenta modificări în mecanismul de retenție a apei și de concentrare a urinei. În astfel de cazuri, diminuarea aportului de apă sau pierderi crescute de apă pot favoriza deshidratarea. Aceasta poate fi amplificată când coexistă dereglări ale mecanismelor senzației de sete. Astfel se poate ajunge la o scădere a volemiei, cu hipertonie.

Întrucât vârstnicii prezintă, alături de scăderea filtrării glomerulare și o diminuare a masei musculare, în mod normal nivelul creatininei serice nu este modificat. Clearance-ul creatininei, folosit curent pentru aprecierea funcției renale, se calculează la vârstnici după formula:

$$\frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea corpului (kg)}}{72 \times \text{creatinina serică}}$$

La femei se multiplică cu 0,85.

Nivelul seric al vasopresinei este normal la vârstnicii sănătoși. Perfuzia cu soluții saline hipertone determină creșterea mai evidentă a vasopresinei serice decât la tineri. Unele medicamente, ca și boli pulmonare sau ale sistemului nervos, produc manifestări caracteristice dereglării secreției hormonului antidiuretic.

La vârstnici scad forța musculară, sensibilitatea dureroasă, setea, percepția gustului, mirosului și simțul tactil. Se diminuează funcțiile de reglare posturală și termică.

Viteza de conducere în nervii motori scade cu 15%, în nervii senzitivi cu 30%, între 20 și 95 de ani.

În țesutul subcutanat al vârstnicilor este încetinită viteza circulației și scade permeabilitatea capilarelor. În aceste condiții absorbția unei soluții injectate subcutanat se face în 140 minute, la vârsta de peste 60 ani, comparativ cu 80 minute, la vârsta de 10 ani (34).

La vârstnici, modificările la nivelul retinei și elementelor neurale sunt implicate în scăderea acuității vizuale și a câmpului vizual. Scade adaptarea la întuneric. Cristalinul se subțiază și își pierde elasticitatea. Sunt frecvente modificările de refracție și de acomodare, ca și cataracta. Femeile, în postmenopauză, pot prezenta scăderea secreției lacrimale, cauză a senzației de uscăciune a ochilor și iritație conjunctivală.

Tulburările auzului la vârstnici pot fi consecința unor modificări ale structurilor periferice ale analizatorului auditiv, dar și ale unor componente corticale. Diminuarea

auzului pentru tonurile cu frecvență ridicată poate cauza scăderea capacității de recepție a vorbirii.

Tulburările la nivelul trunchiului cerebral sunt cauza dificultăților în localizarea sunetului și a hipopercepției auditive în medii cu zgomot.

Vorbirea poate prezenta dificultăți ca urmare a unor modificări corticale.

Vârstnicii prezintă intoleranță la glucoză. Aceasta pare a se datora rezistenței la insulină, întrucât nivelele acestui hormon sunt uneori crescute. Alteori există tulburări în secreția insulinei, iar eliberarea ei din celulele beta poate fi întârziată. Alte cauze ale intoleranței vârstnicilor la hidrații de carbon ar putea fi greutatea corpului, activitatea fizică redusă, o anumită compoziție a alimentației. Aspectele menționate reprezintă un risc crescut pentru ateroscleroză și cardiopatie ischemică.

După menopauză scade secreția hormonilor estrogeni, toți fiind de origine suprarenală. Aceasta are consecințe asupra aparatului genital și asupra sistemului osos, cu favorizarea osteoporozei și aterosclerozei. Se știe că riscul aterogenic este influențat de proporția LDL/HDL. Această proporție, în adolescență, este mai mare la băieți decât la fete, ceea ce explică diferența dintre sexe, în privința aterosclerozei. Diferența se estompează după menopauză. La femeia în menopauză nivelul sanguin al FSH crește de 15 ori, al LH de 3 ori.

Nivelele testosteronului la bărbații vârstnici nu scad în aceeași măsură ca estrogenii după menopauză, la femei. Scăderea activității sexuale nu poate fi corelată numai cu diminuarea nivelelor testosteronului. Androgenii suprarenali scad progresiv la cel puțin jumătate față de valorile de la vârsta adultului tânăr.

La vârstnici scad nivelul sanguin al hormonului de creștere, nivelul sanguin și excreția urinară a aldosteronului (cu 50%), răspunsul la depletirea sodiului (la 2/3).

Nu sunt modificate nivelul sanguin al ACTH, ADH, nivelul cortizonului și ciclul circadian.

Analizele de laborator curente, la vârstnici, prezintă modificări ale unor parametri, în timp ce alții sunt nemodificați. (tabelul nr.5).

Modificările structurale și funcționale legate de vârstă au consecințe terapeutice, indicate în tabelul nr.6.

Tabelul nr.5

Analize de laborator la vârstnici

(Judd și col., 1986)

Parametri de laborator nemodificați	
Hemoglobina, hematocrit Numărul leucocitelor Numărul trombocitelor Electroliti (sodiu, potasiu, clor, bicarbonat) Ureea sanguină Teste funcționale hepatice (transaminaze, bilirubina, timp de protrombină) Indexul tiroxinei libere Tiroestimulina Calciul Fosforul	
Parametri de laborator modificați	
Parametrul	Semnificația clinică
VSH	Creștere mică (10-20 mm), poate fi legată de vârstă.
Glucosa	Scade toleranța la glucoză.
Creatinina	Valori normale la limita superioară și cele puțin crescute pot indica reducerea substanțială a funcției renale.
Albumina	Valorile medii scad cu vârsta (sub 0,5 g/ml) mai ales la bolnavi spitalizați.
Fosfataza alcalină	Creșteri ușoare la bătrâni asimptomatici. Creșteri moderate pot indica suferințe hepatice sau boala Paget
Fier seric și capacitatea de legare a fierului	Valori scăzute, nu sunt legate de vârstă și indică subnutriție sau sângerări gastrointestinale
Urina	Sunt comune piurie asimptomatică și bacteriurie și de obicei nu necesită tratament. Hematuria este anormală și necesită clarificare.
Radioscopie toracică	Modificări interstițiale sunt comune; diminuarea densității oaselor trebuie considerată osteoporoză.
Electrocardiograma	Modificări ale segmentului ST și unde T, aritmii atriale și ventriculare și diferite blocuri, sunt comune la vârstnici asimptomatici și nu necesită evaluare specifică sau tratament.

Tabelul nr.6

Aspecte biologice importante ale involuției și consecințele lor terapeutice
(Hun, 1971)

	Scădere	Consecințe	Predispoziții terapeutice
Greutatea corpului	Generală și a organelor vitale	Scad lichidele: cardiac, hepatic, renal, muscular	Supradozare
Cantitatea lichidelor	Toate, mai ales cele intracelulare	Hipokaliemie, hipomagneziemie, hipernatremie relative	Deshidratare Hipokaliemie
Sistem cardio-vascular	Debit cardiac, elasticitatea și permeabilitatea vaselor	Predispoziție la hipovolemie și la stază venoasă	Hipoxie Decompensare Absorbție și distribuție inegală a medicamentelor
Plămâni	Capacitate vitală (aer rezidual crescut)	Absorbție scăzută de oxigen	Hipoxie
Ficat	Funcții	Slăbirea detoxifierii	Cumulare Intoxicații cu medicamente
Rinichi	Filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară, excreție, debit sanguin renal	Scade clearance-ul creatininei, poliurie compensatoare	Cumulare Intoxicații cu medicamente
Albumine plasmatice	Albumine	Hipoalbuminemie	Tulburarea transportului medicamentelor
Sistem neuro-vegetativ	Adaptare (rigiditate)	Reacții divergente	Intoxicații medicamentoase, efecte secundare
Homeostazie	Labilitate crescută	Reglare slăbită	Reacții patologice în lanț. Reacții paradoxale la tratamente medicamentoase

1.2.5. Modificări la nivelul sistemului nervos al organismului vârstnicilor

Senium exprimă timpul dintre sfârșitul perioadei reproductive și moarte (29). Omul are cel mai lung senium dintre toate speciile.

Involuția creierului progresează lent, continuu, fiind influențată de factori extrinseci și determinată genetic. Se consideră că, zilnic, se produce o pierdere de 100000 neuroni. Concomitent se constată modificări la nivelul neuromediatorilor, receptorilor, activității enzimatice (tabelul nr. 7). Diminuarea nivelului funcțional al analizatorilor a fost comparată cu "îngustarea mediului ambiant al vârstnicilor" (87).

Creierul uman este un organ cu mari rezerve, ceea ce explică faptul că funcțiile cognitive și afective se mențin la parametri buni la vârstnici sănătoși.

În cadrul mecanismelor compensatoare se disting mai multe posibilități. În primul rând, este important numărul foarte mare de neuroni. În unii nuclei numărul inițial al neuronilor poate scădea cu 50% sau mai mult, cu menținerea funcției respective. În al doilea rând, este importantă capacitatea neuronilor de a-și crește metabolismul, ca urmare a unor solicitări. Se accentuează producerea neurotransmițătorilor, putându-se compensa scăderea numărului neuronilor. Mai mult, se consideră că există și posibilitatea creerii de noi sinapse, așa numită "sinaptogeneză reacțională" și chiar schimbarea specificității unor neuroni, cu producerea altor mediatori decât cei sintetizați inițial. Aceste mecanisme ale plasticității neuronale sunt completate de posibilitatea creșterii sensibilității receptorilor, care devin apți să răspundă adecvat la cantități mai mici de mediatori.

Este cunoscut că sistemul colinergic central este implicat în memorie și gândire. La vârstnici, diminuarea capacității sistemului colinergic determină scăderea pragului pentru confuzie. Se apreciază (29) că, în cazurile când gândirea este supraîncărcată, se produce o "insuficiență psihică", manifestată prin stare confuzională, cu frecvență mai mare după 60 de ani, comparabilă cu insuficiența cardiacă, ce apare când inima este suprasolicitată. La 80 - 90 de ani factorii de stress obișnuiți pot induce stări confuzionale. Aceste stări sunt favorizate de faptul că ateroscleroza cerebrală determină o capacitate diminuată de autoreglare a circulației cerebrale. În aceste condiții, oscilațiile tensiunii arteriale sistemice se repercutează la nivel cerebral, mai intens decât la tineri, determinând mai ușor hipoxie cerebrală. Un alt aspect important este faptul că la cel puțin 5% din persoanele peste 65 de ani se manifestă fenomene de demență, în majoritatea cazurilor de tip Alzheimer.

Sistemul dopaminergic este corelat cu funcțiile motorii. Diminuarea acestui sistem, la vârstnici, determină o activitate motorie scăzută, favorizează rigiditatea.

Diminuarea neuronilor dopaminergici determină și creșterea efectelor adverse ale unor medicamente, favorizarea apariției manifestărilor sindromului parkinsonian.

Sistemele adrenergice și serotoninergice sunt implicate în procesele afective, în tulburările emoționale, de alimentație, anxietate, panică, agresivitate, acte violente. După 60 de ani scade serotonina în diferite arii ale creierului.

La 80 - 90 ani concentrația serotonininei are numai 50% din valorile de la 60 de ani. De

Tabelul nr.7

Modificări semnificative ale neurotransmițătorilor, dependente de vârstă, în creierul normal, după date din literatură (Gottfries, 1990)

Sistem	Cortex	Hipocamp	Nucleul caudat	Talamus
Colinergic				
Acetilcolinesteraza	→	→	→	
Colin-acetiltransferaza	↓	↓	↓	
Receptori M	↓	↓	→	↑
Receptori N	↓	↑		↑
Dopaminic				
Dopamina	→	↓	↓	↓
Acid homovanilic	↑	→	↓	
Receptori D ₁			↑	
Receptori D ₂			↓	
Serotoninic				
5-hidroxitriptamina	↓	→	↓	→
Ac. 5-hidroxiindolacetic	→	→	→	→
Receptori S ₁	↓	↓	→	
Receptori S ₂	↓	↓	→	
Monoaminoxidaza B				
	↑	↑	↑	↑
Adrenergic				
Noradrenalina	↓	↓	→	→
Receptori alfa	→		→	
Receptori beta	→			
Ac. gama-aminobutiric				
Glutamic-acid-dehidrogenaza	↓		→	↓
Receptori ac. gama-aminobutiric	↑			

asemenea, receptorii serotoninergici scad cu vârsta. Sistemul serotoninergic este implicat în demență. Sindromul depresiv, având o incidență de 1 - 5% la tineri, atinge 15% la vârsta de peste 80 ani.

1.2.6. Modificări psihologice la vârstnici

Se înregistrează numeroase transformări negative ale proceselor cognitive, afective și voliționale. Senilitatea, manifestată prin scăderea funcțiilor mentale la vârstnici, este consecința pierderii de neuroni și a tulburărilor circulatorii cerebrale, ca urmare a aterosclerozei. Au loc modificări de personalitate și de comportament individual și social, cu manifestări curioase, rigide. Scad capacitatea intelectuală, inteligența, receptivitatea, memoria, atenția, observația, autocontrolul. Scad interesul pentru activitate, energia psihică. La unii vârstnici competența intelectuală se menține, cunoștințele și experiența compensând încetineala procesului învățării.

Scade sensibilitatea și afectivitatea. Alteori se instalează o hipersensibilitate, manifestată prin plâns ușor. Crește susceptibilitatea față de mediu, rude, colegi. Se dezvoltă o stare depresivă, cu tendință de izolare. În unele cazuri se manifestă frica de singurătate, de boală, de moarte. Unii vârstnici sunt irascibili sau pierd sensul realității, dezvoltă manii. Se înregistrează mai ușor stări confuzionale, obnubilări.

1.3. UNELE PROBLEME GENERALE DE GERIATRIE

Patologia vârstnicilor are unele particularități:

- este dominată de boli cronice de diferite etiologii, adesea multiple (polipatologie), în asocieri diferite, ca număr, evolutivitate, intercorelații;
- procese morbide în manifestări clinice adesea atipice, oligo sau asimptomatice;
- organismul bătrânului prezintă o vulnerabilitate crescută; pe fondul biologic deficitar, rigid, disadaptiv, hiporeactiv se dezvoltă ușor boli acute, cu manifestări diferite de ale adulților; unele din aceste boli acute sunt forme clinice grave, letale sau cu recuperare grea, incompletă;
- bătrânul este un suferind cronic, cu tulburări mai mari sau mai mici (obosește repede, face dispnee la efort, prezintă dureri reumatice, sensibilitate la frig și umezeală, răcește ușor, are apetit redus, face diferite boli de piele, prezintă constipație, insomnie, somnolență, are tulburări de echilibru etc.);
- starea de boală nu este totdeauna și în totalitate consecința unor tulburări morfologice, ci a posibilităților reduse ale organismului de a compensa efectele factorilor nocivi;
- când un bătrân se adresează medicului pentru anumite suferințe cronice, trebuie gândit că are și alte tulburări, de aceea este obligatorie o consultație integrală și un bilanț general;
- diagnosticul diferențial necesită criterii adaptate (35);
- în polipatologie tratamentul trebuie efectuat selectiv, treptat, progresiv.

Practica clinică a evidențiat frecvența mai rară, la vârstnici, a unor boli, în timp ce altele sunt mai frecvente (tabelul nr.8).

Tabelul nr.8

Boli cu frecvență rară la vârstnici (Impallomeni, 1984)

Neurologice	Hematologice
Migrena	Anemii hemolitice
Miastenia	
Endocrine	Gastrointestinale
Addison	Hepatita acută
Cushing	Acalazia
Hipopituitarism	Boala Crohn
Reumatice	Diverse
Hernie de disc	Nefrită acută
cu sindrom sciatic	Sarcoidoză
Radiculopatie prin	Pneumotorax spontan
spondiloză cervicală	
<i>Boli mai frecvente la vârstnici</i>	
Hematologice	Oftalmologice
Anemie pernicioasă	Glaucom
Leucemie limfoidă cronică	Cataractă
Macroglobulinemie	Degenerescență maculară
	Decolarea retinei
Reumatice	Neurologice
Gută	Insuficiență circulatorie cerebrală
Pseudo-gută	
Arterită temporală	Boala Parkinson
Polimialgie	Stări confuzionale acute
arteritică	Demență
Gastrointestinale	Endocrine
Diverticuloză	Diabet zaharat
Hernie hiatală	Mixedem
Calculi biliari	Tireotoxicoză
Cardiovasculare	Diverse
Cardiopatii valvulare	Hipotermie
Bloc AV total	Efecte adverse medicamentoase
	Osteomalacie
	Cancer cutanat
	Sindrom de secreție neadecvată de ACTH
	Tulburări depresive

1.3.1. Patologia cronică la vârstnici

Este dominată de:

- ateroscleroză, cu localizările importante, coronariană, cerebrală, periferică;
- scleroza cerebrală, cu deficiențe neurologice și mentale (sindrom parkinsonian, coree senilă, demența senilă, pseudo-demența depresivă, cu însumarea unei depresiuni endogene, reactive sau exogene și a unui sindrom psihoorganic);
- osteoporoza, cu complicații, fracturi, tasări;
- osteomalacia, diagnosticată la 5 - 15% dintre vârstnicii internați în spital;
- artropatii degenerative, discopatii;
- emfizem pulmonar;
- diabet, gută, obezitate, denutriție;
- hiperparatiroidie primară (ca frecvență, a 3-a endocrinopatie, la vârstnici, după diabet și distiroidii (70);
- suferințe ale ficatului, produse de alcool, medicamente hepatotoxice, virusuri hepatice (în Anglia hepatita A produce mortalitate 7/10000 la vârstele 15 - 24 ani și 400/10000 la peste 65 ani) (10);
- atonia peretelui abdominal și a mușchilor paravertebrali, cu tulburări de poziție, ptoze viscerale, hernii, ocluzii;
- procese involutive legate de sex (adenom de prostată, menopauză);
- procese tumorale.

1.3.2. Patologia acută la vârstnici

Suferințele acute la vârstnici prezintă adesea manifestări fruste, cu creșteri mici ale temperaturii, cu dureri slabe sau absente. Suferințele grave au evoluție severă, cu fenomene generale nervoase și toxice. Vindecarea este urmată adesea de recuperare lentă sau lasă consecințe persistente și diverse dezechilibre.

Printre exemplele citate în literatură sunt de menționat câteva:

- pneumonia are manifestări pulmonare slabe (tuse, dispnee, durere), febră redusă, dar cu fenomene nervoase, cardiovasculare și digestive mari (tahicardie, delir, confuzie);
- bronhopneumonia are fenomene toxice intense care derutează diagnosticul și prevăd evoluția, dispneea este intensă, temperatura redusă;
- infecțiile urinare evoluează fără frisoane, cu manifestări generale toxice;
- accidentele coronariene sunt însoțite de dureri mici sau fără dureri, cu lipotimii, tulburări de ritm.

Sensibilitatea multiplă a vârstnicilor poate favoriza suferințe variate:

- sensibilitatea la frig este cauză de boli acute frecvente;
- sensibilitatea la cald favorizează accidente cerebrale, sincope;
- sensibilitatea la traumatisme este cauză frecventă la fracturi;
- sensibilitatea la trecerea din clino în ortostatism determină hipotensiune ortostatică, accidente vasculare ischemice;

- sensibilitatea la efort determină insuficiență cardiacă sau cardio-respiratorie;
- sensibilitatea aparatului digestiv produce ocluzii, hernii, hemoroizi;
- sensibilitatea mecanismelor de coagulare a sângelui determină sindroame pseudo-organice vasculare acute, datorate tromboemboliilor sau hemoragiilor;
- sensibilitatea sistemului nervos permite apariția stărilor confuzionale acute produse de o boală somatică gravă sau de doze mari de medicamente.

2. FARMACOCINETICA GERONTOLOGICĂ (NOȚIUNI DE FARMACOCINETICĂ GENERALĂ ȘI PARTICULARITĂȚI FARMACOCINETICE LA VÂRSTNICI)

Farmacocinetica este ramura Farmacologiei care studiază evoluția medicamentelor în organism, de la administrare la eliminare. După administrarea unui medicament acesta parcurge mai multe etape farmacocinetice: absorbție, distribuție, biotransformare, eliminare.

Absorbția constă în trecerea medicamentului de la locul de administrare în sânge. Distribuția reprezintă vehicularea (transportul) medicamentului în sânge și trecerea lui în țesuturi. Biotransformarea (metabolizarea) constă în modificarea structurii chimice a moleculei inițiale a medicamentului, cu apariția de metaboliți. Eliminarea realizează ieșirea din organism a medicamentului administrat și a metaboliților acestuia.

Farmacocinetica poate fi definită și ca ramura farmacologiei care studiază procesele de absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare.

Toate etapele farmacocinetice se derulează simultan, realizând un sistem unitar, denumit ADME (inițialele etapelor), componentele sale fiind interdependente. Viteza de parcurgere a etapelor farmacocinetice și proporțiile moleculelor care participă la fiecare etapă sunt caracteristice fiecărui medicament și sunt deosebite de la o substanță la alta. Se poate spune deci că fiecare medicament are un profil farmacocinetic propriu. Etapele farmacocinetice au particularități dependente de vârstă (nou-născut, copil mic, adult, bătrân), de sex, de greutate, de stări deosebite fiziologice sau patologice.

În ceea ce privește organismul vârstnicilor, se știe că unele funcții fiziologice înregistrează o diminuare a nivelului de activitate începând, în general, cu deceniul cinci al vieții. Cunoscând relațiile dintre nivelul funcțional al aparatelor și sistemelor organismului și unii parametri farmacocinetici, este de așteptat ca aceștia să sufere anumite modificări odată cu vârsta. Date concrete și interpretarea lor vor fi menționate în cuprinsul acestui capitol.

Studiul farmacocineticii implică:

1. Cunoașterea proprietăților fizico-chimice ale medicamentelor.
2. Cunoașterea unor procese fizico-chimice la nivelul membranelor biologice și sângelui.
3. Studiul unor concepte fundamentale ale farmacocineticii.

4. Analiza etapelor farmacocinetice și a proceselor speciale ale acestora.

2.1. PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE MEDICAMENTELOR

2.1.1. Structura chimică

Structura chimică a unui medicament este hotărâtoare pentru imprimarea proprietăților fizico-chimice și, prin acestea, pentru definirea caracterelor farmacocinetice, farmacodinamice și farmacotoxicologice. Proprietățile fizico-chimice sunt influențate de felul și pozițiile relative ale atomilor în moleculă, de natura legăturilor între atomi, de structura spațială a moleculei, de forma și mărimea ei.

În general, o moleculă cuprinde nucleul și grupările funcționale.

Din punct de vedere farmacologic importanță deosebită au trei proprietăți fizico-chimice ale moleculelor medicamentelor: solubilitatea (în lipide și în apă), constantă de ionizare (pKa), greutatea moleculară (dimensiunea moleculei).

2.1.2. Solubilitatea

Solubilitatea în lipide este favorizată de prezența în moleculă a componentelor lipofile (hidrofobe, nepolare), descrescând în ordinea următoare: naftil > fenil > butil > propil > etil > metil. Alte grupe lipofile sunt: halogenii, -S-; -S=O; -O C₂H₅; -NR₁R₂.

Solubilitatea în apă este favorizată de prezența componentelor hidrofile (polare):

-OH; -COOH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₃H; - $\overset{+}{N}R_1R_2R_3$.

Majoritatea medicamentelor sunt electroliți organici, fiind, în proporții diferite, în același timp, lipo și hidrosolubili. Fiecare medicament este caracterizat printr-un coeficient de repartiție lipide-apă, definit ca raportul concentrațiilor în două faze nemiscibile, un lichid nepolar sau solvent organic (cloroform sau octanol) și un tampon apos la pH 7,4. Coeficientul de repartiție exprimă afinitatea relativă a unei molecule pentru lipide și apă. Acest coeficient este dependent de numărul și felul grupărilor lipo- și hidrofile din moleculă. În tabelul nr.9 sunt date valorile coeficienților de repartiție pentru unele medicamente.

Tabelul nr.9

*Coeficienți de repartiție în lipide/apă și cloroform/apă (faza apoasă la pH 7,4)
(Bowman, Rand, 1980)*

Ulei de măsline/apă			
Etanol	0,03	Amidopirina	1,3
Fenazona	0,3	Barbital	1,4
Morfina	0,4	Alobarbital	2,4
Codeina	0,8	Fenobarbital	5,9
Cloroform/apă			
Efedrină	0,015	Fenmetrazina	15,6
Amfetamină	0,48	Hexobarbital	21
Fentermina	1,00	Amidopirină	73
Metamfetamina	1,11	Tiopental	102

2.1.3. Constanta de ionizare (disociere)

Moleculele medicamentelor conțin grupări care pot fi ionizate în mediul apos, formând anioni sau cationi. Moleculele ionizate sunt mai hidrosolubile, cele neionizate sunt liposolubile. Fiecare structură chimică are o anumită constantă de ionizare (pka).

În tabelul nr.10 sunt date constantele de ionizare ale unor medicamente.

Tabelul nr.10

Constante de ionizare ale unor medicamente
(Katzung, 1987)

Medicament	pKa	Medicament	pKa	Medicament	pKa
Acizi slabi		Baze slabe			
Acetazolamida	7,2	Alopurinol	9,4; 12,3*	Hidralazina	7,1
Acid salicilic	3,0	Alprenolol	9,6	Imipramina	9,5
Acid etacrinic	3,5	Amilorid	8,7	Isoprenalina	8,6
Aspirina	3,5	Amfetamina	9,8	Kanamicina	7,2
Ampicilina	2,5	Atropina	9,7	Lidocaina	7,9
Clorotiazoda	6,8;9,4*	Bupivacaina	8,1	Metadona	8,4
Clorpropamida	5,0	Chinidina	8,5;4,4*	Metamfetamina	10,0
Cromolyn	2,0	Clordiazepoxid	4,6	Metisergida	6,6
Fenitoina	8,3	Cloroquina	10,8;8,4*	Metoprolol	9,8
Fenobarbital	7,4	Clorfeniramina	9,2	Morfina	7,9
Furosemid	3,9	Clorpromazina	9,3	Nicotina	7,9;8,1*
Ibuprofen	4,4;5,2*	Clonidina	8,3	Noradrenalina	8,6
Levodopa	2,3	Cocaina	8,5	Pentazocina	9,7
Metotrexat	4,8	Codeina	8,2	Pilocarpina	6,9;1,4*
Metildopa	2,2;9,2*	Desipramina	10,2	Pindolol	8,8
Paracetamol	9,5	Diazepam	3,3	Procainamida	9,2
Penicilamina	1,8	Difenoxilat	7,1	Procaina	9,0
Pentobarbital	8,1	Efedrina	9,6	Promazina	9,4
Propiltiouracil	8,3	Epinefrina	8,7	Prometazina	9,1
Sulfadiazina	6,5	Ergotamina	6,3	Propranolol	9,4
Sulfapiridina	8,4	Fenilefrina	9,8	Scopolamina	8,1
Teofilina	8,8*	Fisostigmina	7,9;1,8*	Strichnina	8,0;2,3*
Tolbutamida	5,3	Flufenazina	8,0;3,9*	Terbutalina	10,1
Warfarina	5,0	Guantidina	11,4;8,3*	Tioridazina	9,5
				Tolazolina	10,6

* Substanțe cu mai multe grupe ionizabile

În principiu, cu cât un medicament acid are pka mai mic, cu atât caracterul acid este mai puternic, deci are mai multe molecule ionizate. Pentru medicamentele bazice, cu cât pka este mai mare, cu atât caracterul bazic este mai puternic.

Gradul de ionizare a unei substanțe depinde de constanta de ionizare (pka) și de pH-ul mediului.

Într-un mediu dat, la un anumit pH, se poate calcula proporția relativă de molecule ionizate și neionizate, folosind ecuația Hendersson-Hasselbalch

$$pKa = pH + \log \frac{[AH]}{[A^-]} \text{ pentru molecule cu caracter acid}$$

$$pKa = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]} \text{ pentru molecule cu caracter bazic.}$$

AH - forma acidă neionizată; A^- - anion; BH^+ - cation; B - forma bazică neionizată.

Pentru calcularea ionizării unei substanțe cu caracter acid

$$\log \frac{[AH]}{[A^-]} = pKa - pH.$$

Pentru o substanță cu caracter bazic

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = pKa - pH.$$

Valorile obținute pentru diferența $pKa - pH$ corespund anumitor proporții de ionizare, care sunt indicate în tabelul nr.3.

Dăm ca exemplu aspirina, medicament cu caracter acid, cu $pKa=3,5$. La pH -ul plasmiei (7,4), $\log \frac{[AH]}{[A^-]} = pKa - pH = 3,5 - 7,4 = -3,9$. Din tabelul nr.11 rezultă că

aspirina este complet ionizată în plasmă. În stomac, la $pH=1$, $pKa - pH = 3,5 - 1 = 2,5$ numai circa 0,5% este ionizată.

O substanță este ionizată 50%, când $pH = pKa$. În general sunt mai multe molecule neionizate când pKa este mai mare decât pH , pentru substanțe cu caracter acid și când pKa este mai mic decât pH , pentru substanțe cu caracter bazic.

Tabelul nr.11

Procentul ionizării în funcție de pK_a și pH
(Francke, Whitney, 1972)

pKa-pH	% ionizat	
	acizi slabi	baze slabe
-4	99,99	0,01
-3	99,94	0,06
-2	99,01	0,99
-1	90,91	9,09
-0,9	88,81	11,19
-0,8	86,30	13,70
-0,7	83,37	16,63
-0,6	79,93	20,07
-0,5	75,97	24,03
-0,4	71,53	28,47
-0,3	66,61	33,39
-0,2	61,32	38,68
-0,1	55,73	44,27
0	50,00	50,00
+0,1	44,27	55,73
+0,2	38,68	61,32
+0,3	33,39	66,61
+0,4	28,47	71,53
+0,5	24,03	75,97
+0,6	20,07	79,93
+0,7	16,63	83,37
+0,8	13,70	86,30
+0,9	11,19	88,81
+1	9,09	90,91
+2	0,99	99,01
+3	0,06	99,94
+4	0,01	99,99

2.2. PROCESE FIZICO-CHIMICE LA NIVELUL MEMBRANELOR BIOLOGICE ȘI SÂNGELUI

2.2.1. Trecerea medicamentelor prin membranele biologice

Absorbția și distribuirea medicamentelor în organism implică trecerea lor prin membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, pereții capilarelor, membranelor celulare, membranele organelor intracelulare etc.).

Membranele biologice au structură de mozaic, cu straturi lipidice bimoleculare și grosimea de circa 100 \AA . În matricea lipidică sunt încrustate glicoproteine și lipoproteine. În plus există grupe ionice, polare, pe ambele fețe ale membranei. Membrana poate suferi schimbări locale rapide, cu modificarea geometriei spațiale a proteinelor adiacente, formându-se canale sau pori, cu dimensiuni mai mici la nivelul membranelor celulare (circa 8 \AA) și mai mari la nivelul capilarelor ($60 - 80 \text{ \AA}$). Membrana celulară reprezintă și o matrice pentru enzime și farmacoreceptori.

Trecerea medicamentelor prin membranele biologice este dependentă de mai mulți factori, care pot fi împărțiți în trei categorii:

a) Factori dependenți de membrane (conținutul lipidic, prezența porilor, existența unor sisteme speciale de transport, polarizarea).

b) Factori dependenți de medicamente (structura chimică, care determină lipo- și hidrosolubilitatea, constanta de ionizare - pK_a).

c) Factori dependenți de mediu pe cele două fețe ale membranei (pH -ul, legarea de proteine, vascularizația).

Cea mai mare parte din medicamente traversează membranele biologice prin difuziune, datorită liposolubilității și diferenței de concentrație pe cele două fețe ale membranelor. Un număr mic de medicamente cu molecule mici, hidrofile, trec prin filtrare la nivelul porilor. Anumite medicamente folosesc mecanisme de transport specializat sau pinocitoza.

2.2.2. Legarea de proteine

Cea mai mare parte a medicamentelor circulă în sânge sub două forme: molecule libere, dizolvate în plasmă și molecule legate de proteinele plasmatice. Legarea de proteine este o interacție reversibilă, între cele două forme existând un echilibru dinamic, conform formulei:

$M + P \rightleftharpoons MP$, unde M - molecule libere; P - molecule proteice; MP - complex medicament-proteine.

Legarea medicamentelor de proteine se face frecvent prin legături polare, cu stabilitate mică sau medie și rareori prin legături covalente, stabile.

Legarea de proteine și eliberarea din complexul cu proteinele se produc cu viteze mari. $T_{1/2}$ al complexului proteină - medicament este de aproximativ 20 msec.

a) Proteinele care leagă medicamente. Proteinele plasmatice cu capacitate de legare a medicamentelor și substanțelor endogene sunt albuminele serice, α_1 - acid glicoproteina, lipoproteinele.

Albuminele plasmatice au greutatea moleculară 66000 și reprezintă 50% din proteinele serice. O moleculă de albumină are minimum șase locuri de legare, dintre care două pentru acizi grași și unul pentru bilirubină. Există două poziții principale pentru legarea medicamentelor, pe care se fixează, cu afinitate medie (legături ionice) și selectiv, substanțe cu caracter acid, în mare parte ionizate la pH -ul sanguin. De exemplu, pe poziția I se fixează warfarina și fenilbutazona, pe poziția II diazepamul și ibuprofenul. Substanțele cu caracter bazic, ionizate în proporție mică la pH -ul sanguin și substanțele neionizate se pot lega pe molecula de albumină (circa 30 locuri de fixare), dar cu o afinitate mai mică (prin punți de hidrogen) și cu specificitate redusă.

Alfa₁ - acid glicoproteina are o poziție de legare pentru medicamente bazice, de exemplu disopiramide, lidocaina, clorpromazina, imipramina, nortriptilina.

Unele medicamente sunt mai curând dizolvate decât legate de lipoproteinele serice, de membrana eritrocitelor sau alte membrane biologice. Unele antitumorale se leagă pe DNA.

b) Factori care influențează legarea de proteine. Proporția de legare a unui medicament de proteinele plasmatice este exprimată prin fracția nelegată (f_n):

$$f_n = \frac{\text{concentrația medicamentului nelegat}}{\text{concentrația totală}}$$

Fracția nelegată este determinată de afinitatea medicament-proteine (cu cât un medicament este legat mai puternic, cu atât fracția nelegată este mai mică), concentrația proteinei care leagă medicamentul, raportul dintre concentrațiile medicamentului și proteinei.

c) Cazuri particulare privind legarea de proteine. În uremie este scăzută capacitatea de legare a unor medicamente acide (peniciline, sulfamide, salicilați, barbiturice).

Albuminele serice scad în boli hepatice și renale. La astfel de bolnavi capacitatea de legare a medicamentelor scade, rezultând creșterea acțiunilor farmacodinamice și adverse.

Alfa₁ - acid glicoproteina crește în poliartrita reumatoidă, în traumatisme, stress, în perioada post-infarct miocardic. Aceasta determină creșterea capacității de legare a unor medicamente și diminuarea efectelor lor.

d) Interacțiuni privind legarea de proteine. Legarea medicamentelor de proteinele plasmatice este un fenomen mai mult sau mai puțin nespecific. De aici rezultă posibilitatea

ca mai multe substanțe să intre în competiție pentru același loc de legare. Fenomenul este cunoscut ca "interacțiuni de deplasare". El se întâlnește mai ales la substanțe cu caracter acid, ionizate la pH -ul sanguin și care se leagă în proporție mare de albumine, pe un număr redus de sedii de fixare (fenilbutazona, indometacina, anticoagulante cumarinice, peniciline, tetracicline, acid nalidixic, antidiabetice, clofibrat). Interacțiunile de deplasare nu apar la substanțele slab ionizate la pH -ul sanguin, care se leagă pe un număr mai mare de sedii de fixare (diazepam, clordiazepoxid, imipramina, digoxina).

În practica terapeutică sunt importante interacțiunile medicamentelor care se leagă de proteine în proporții mai mari decât 90%, deoarece nivelul fracțiunii nelegate poate crește de 1,3 - 1,8 ori, determinând în mod corespunzător creșterea efectelor farmacodinamice și farmacotoxicologice (tabelul nr.12).

Tabelul nr.12

Interacțiuni de deplasare (Sjöqvist, 1975)

Deplasarea "in vitro"				Creșterea "in vivo" a nivelului fracțiunii nelegate, cu un factor egal cu
Fracțiunea legată în %		Fracțiunea liberă în %		
înainte	după	înainte	după	
99	98	1	2	1,8
95	90	5	10	1,4
90	80	10	20	1,3
80	60	20	40	1,14
70	40	30	60	1,11
50	0	50	100	1,06

2.3. CONCEPTE FUNDAMENTALE ÎN FARMACOCINETICĂ

2.3.1. Biodisponibilitate (Bd)

Este proporția dintr-o doză de medicament administrat care ajunge în circulația sistemică sub formă netransformată.

a) Primul pasaj hepatic (eliminare presistemică).

Se știe că, după administrarea orală a unui medicament, numai o anumită proporție



este absorbită din lumenul digestiv și ajunge în circulația portală (= fracțiunea absorbită). La primul pasaj hepatic, o parte din cantitatea absorbită este biotransformată. Există deci un clearance al primului pasaj, o anumită proporție de medicament fiind metabolizată. De aici rezultă că

$B_d = \text{fracțiunea absorbită} \times \text{fracțiunea neextrasă la primul pasaj.}$

Fracțiunea neextrasă este de fapt 1-rația de extracție.

De exemplu, dacă din 100 mg medicament administrat ajung în circulația portală 80 mg, fracțiunea absorbită este 0,8. Dacă rația de extracție hepatică este 0,75, înseamnă că 60 mg sunt metabolizate la primul pasaj și 20 mg ajung în circulația sistemică.

$B_d = 0,8 \times (1 - 0,75) = 0,2$, deci 20%.

Cu cât o substanță este mai liposolubilă, cu atât proporția biotransformată la primul pasaj este mai mare. Pentru unele medicamente această proporție este de peste 90%. În astfel de cazuri biodisponibilitatea sistemică este mică.

Există și o dependență directă a medicamentelor care au un clearance hepatic ridicat de fluxul sanguin hepatic (de exemplu alprenolol, nitroglicerina, propranolol, lidocaina, morfina).

La polul opus se găsesc medicamentele cu un clearance scăzut, care au o slabă dependență de fluxul sanguin hepatic (de exemplu warfarina, tolbutamida, teofilina, diazepam, fenitoina, carbamazepina).

Într-o poziție de mijloc se găsesc desipramida, nortriptilina, chinidina, paracetamol.

b) Utilitatea cunoașterii primului pasaj hepatic.

1. Oferă explicații pentru variabilitatea acțiunii unui medicament. Modificări ale fracțiunii de extracție pot influența, uneori intens, biodisponibilitatea.

2. Permite stabilirea de relații între dozele orale și i.v.

3. Indică necesitatea alegerii anumitor căi de administrare. De exemplu, nitroglicerina are un clearance al primului pasaj de 99%, deci biodisponibilitatea de 1%. De aceea, nitroglicerina trebuie administrată sublingual sau transdermic, nu oral.

4. Explică interacțiunile dintre medicamente având ca mecanism inducția enzimatică.

5. În insuficiența hepatică scade clearance-ul hepatic și deci crește biodisponibilitatea, condiții care favorizează supradozarea și efectele adverse.

2.3.2. Volumul de distribuție (V_D)

a) Compartimentele organismului în care pot fi distribuite medicamentele.

Distribuția se face în apa și lipidele din organism. Apa este repartizată în trei compartimente sau spații hidrice: intravascular, interstițial, intracelular. Valorile compartimentelor organismului sunt indicate în tabelul nr.13.

Tabelul nr.13

Compartimentele organismului în care pot fi distribuite medicamentele
(Katzung, 1987, completat)

Compartimentul	Volumul (l/Kg)	Capacitatea de apă (l)	% din greutatea corpului
Apă totală	0,60	42	70
Intravascular			
- sânge	0,07	5	7
- plasma	0,04	3	5
Interstițial	0,20	12	15
Intracelular	0,30	20	43
Grăsimi	0,3	-	21

Compartimentele sunt separate între ele prin membrane biologice. Apa și substanțele hidro- și liposolubile circulă între compartimente, în dublu sens, potrivit legilor obiective discutate în capitolul Trecerea substanțelor prin membranele biologice.

b) Definiția V_D

Volumul (aparent) de distribuție (V_D) exprimă raportul dintre cantitatea de medicament existentă în organism (administrată, exprimată în mg) și concentrația plasmatică inițială, dedusă prin extrapolare (mg/litru).

$$V_D = \frac{\text{doza administrată (mg)}}{\text{concentrația plasmatică (mg/l)}}$$

V_D se exprimă în litri sau litri/kgcorp.

c) Semnificația V_D

V_D este volumul de lichid în care pare a fi distribuit un medicament.

Valorile V_D nu exprimă un volum real, ci unul imaginar, având o semnificație relativă. Teoretic, el exprimă volumul total de lichid din organism, în care se dizolvă medicamentul administrat, presupunând că se realizează concentrații egale în toate compartimentele. În realitate, această repartitie egală nu se produce, medicamentele nu se distribuie uniform în compartimentele organismului, prin simpla dizolvare în apă. Distribuirea este influențată de constanta de ionizare, de pH -ul mediului, de legarea de proteinele plasmatică și intracelulare, de dizolvarea în lipide, de fluxul sanguin (tabelul

Tabelul nr.14

Fluxul sanguin în diferite țesuturi la om
(Graig, Stitzel, 1990)

Țesut	% din debitul cardiac	Flux sanguin (l/min)	% din greutatea corpului	Perfuzia (ml/min/100g țesut)
Plămân	100	5,40	1,5	400
Ficat	24	1,55	2,8	85
Rinichi	20	1,23	0,5	350
Creier	12	0,75	2,0	55
Inima	4	0,25	0,5	84
Mușchi	23	0,80	40,0	5
Piele	6	0,40	10,0	5
Țesut gras	10	0,25	19,0	3
Placenta și fetus (la termen)	9	0,50	3,8	-

nr.14). Practic, se cunosc patru intervale în care se plasează valorile V_D . În funcție de aceste valori se poate estima modul de distribuire a unui medicament în organism.

Substanțele cu $V_D=3-5 \text{ l}$ ($0,04-0,07 \text{ l/kg}$) rămân numai în compartimentul intravascular. Sunt substanțe puternic legate de proteine, cu greutate moleculară mare, puternic ionizate (de exemplu heparina, spironolactona, clofibrat, warfarina, furosemid, fenilbutazona).

Substanțele cu $V_D=10-20 \text{ l}$ ($0,14-0,28 \text{ l/kg}$) sunt distribuite în lichidul extracelular, spațiile intravasculare și interstițial (de exemplu aspirina, tolbutamida, gentamicina, streptomicina, ampicilina, acid nalidixic, penicilina G).

Substanțele cu $V_D=30-42 \text{ l}$ ($0,42-0,60 \text{ l/kg}$) difuzează în întregul volum de apă din organism, spațiile extracelular și intracelular (de exemplu metildopa, amoxicilina, nitroglicerina, prednisolon, teofilina (35 l), fenitoina).

Există și substanța cu V_D mai mare ($70-2000 \text{ l}=1-28 \text{ l/kg}$), cele care se acumulează și se leagă în țesuturi (de exemplu paracetamol, propranolol, chinidina (150 l), digoxina (420 l), imipramina (2100 l), dosipramina, nortriptilina, clorpromazina, tiopental). În tabelul nr.15 sunt redată relațiile dintre V_D și cantitatea de medicament din plasmă.

Din cele de mai sus rezultă că V_D este util în descrierea distribuției unui medicament, exprimând afinitatea medicamentelor pentru componentele organismului, comparativ cu cea pentru sânge. Cu cât un medicament este mai legat de proteinele tisulare și/sau se

acumulează în lipide, cu atât are un V_D mai mare. Astfel se explică existența medicamentelor cu V_D plasat în ultimul interval menționat mai sus (70 - 2000 l), care depășește de multe ori volumul apei din organism.

Tabelul nr.15

Relații între V_D și cantitatea de medicament din plasmă (Avery, 1978)

V_D (l/Kg)	Medicament în plasmă, % din totalul existent în organism
0,045	89
0,10	40
0,15	27
0,60	6,7
1,00	4,0
10,00	0,4

d) Utilitatea V_D

V_D poate fi utilizat pentru a calcula doza de atac (de încărcare), deci doza cu care se "face plinul" volumului de distribuție (de exemplu calculul dozei de încărcare cu teofilină, la începutul unei perfuzii). V_D pentru teofilină este 0,5/kg (sau 35l pentru un adult de 70 kg). Concentrația terapeutică dorită este 10 mg/l. Din formula:

Doza de încărcare (mg/kg sau mg) = V_D (l/kg sau l) \times concentrația plasm. dorită (mg/l), rezultă că 5 mg/kg sau 350 mg = 0,5 l/kg (sau 35 l) \times 10 mg/l.

2.3.3. Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ este timpul în care cantitatea de medicament existentă în organism (sau concentrația plasmatică) scade la jumătate.

a) Calculul $T_{1/2}$

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times V_D}{Cl}$$

0,693=logaritmul natural pentru 1/2; V_D =volum de distribuție (litri); Cl =clearance (litri/oră).

Din formulă se observă că $T_{1/2}$ crește odată cu mărirea V_D și scade cu clearance-ul.

În tabelul nr.16 sunt indicate câteva valori ale $T_{1/2}$, în funcție de V_D și CL .

Tabelul nr.16

Valori ale $T_{1/2}$ în funcție de V_D și CL
(Birkett, 1988)

Medicament	Clearance (l/oră)	V_D (l)	$T_{1/2}$ (ore)
Etosuximida	0,7	49	48,5
Flucitozina	8,0	49	4,2
Digoxina	7,0	420	41,6
Morfina	63,0	280	3,0
Haloperidol	46,0	1400	21,1
Clorochina	45,0	12950	199,4

b) Utilitatea $T_{1/2}$

1. $T_{1/2}$ indică durata acțiunii unei singure doze. Trebuie reținut că durata acțiunii este în relație logaritmică (nu lineară) cu doza. Rezultă că, pentru a crește de două ori durata de acțiune, este necesar să se crească doza de zece ori.

2. $T_{1/2}$ permite aflarea timpului necesar pentru a atinge concentrația de echilibru (steady state) prin administrare repetată a unui medicament. Se cunoaște corelația dintre concentrațiile sanguine, exprimate în procente din valorile la "steady state" și $T_{1/2}$ (tabelul nr.17).

Tabelul nr.17

Concentrația plasmatică la diferite intervale de timp, exprimată în % din nivelul de la starea de echilibru
(Avery, 1978)

Număr $T_{1/2}$	Concentrația plasmatică în % ale nivelului la "steady state"
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Din tabel rezultă că după un timp corespunzător la $2 \times T_{1/2}$ se realizează 75% din concentrația la starea de echilibru. Concentrații apropiate celor de la "steady state" se obțin după 4 - 6 perioade $T_{1/2}$. Raportând aceste date la cele din tabelul nr.8, rezultă că se obține "steady state" după 16 - 20 ore pentru flucitozină, 12 - 15 ore pentru morfină, 160 - 200 ore pentru digoxină etc.

3. $T_{1/2}$ oferă un reper pentru alegerea intervalului dintre prize (regimul de dozare).

Alegerea judicioasă a intervalului dintre prize are ca scop obținerea și menținerea unor concentrații sanguine și tisulare active, cu evitarea fluctuațiilor mari care pot produce efecte adverse sau pot oferi perioade cu nivele mici, ineficace. În principiu, intervalul dintre prize trebuie să fie egal sau mai mic decât $T_{1/2}$. Pentru anumite medicamente, când intervin aspecte particulare de absorbție, transport, distribuție, excreție, acest interval poate fi mai mare decât $T_{1/2}$.

c) Variații al $T_{1/2}$ în funcție de vârstă.

Sunt cunoscute diferențe, uneori destul de mari, între valorile $T_{1/2}$ ale aceluiași medicament, la tineri și vârstnici. Câteva astfel de valori sunt indicate în tabelul nr.18.

2.3.4. Clearance (Cl)

Clearance-ul plasmatic este volumul de plasmă din care un medicament a fost eliminat în unitatea de timp. Se exprimă în litri/oră sau ml/minut. Definiția se referă la clearance-ul total al organismului. Acest clearance (sistemic, total) este, de fapt, suma diferitelor procese de epurare ale medicamentelor. Dintre acestea pe primul plan se află excreția în urină (sub formă netransformată) (clearance renal) și biotransformarea în metaboliți inactivi, mai ales în ficat (clearance hepatic). Alte procese pot fi eliminarea biliară, digestivă, respiratorie, metabolizarea în alte organe.

a) Calculul Cl

1. Pentru un medicament administrat în perfuzie i.v.:

$$Cl = \frac{\text{doza de menținere steady state (mg/oră)}}{\text{concentrația sanguină la steady state (ml/l)}}$$

2. Pentru un medicament administrat i.v. într-o doză, urmată de dozări repetate în sânge:

$$Cl = \frac{\text{doza (mg)}}{ASC}$$

ASC = aria de sub curbă (concentrația plasmatică - mg/l în funcție de timp-ore).

b) Utilitatea Cl

Permite determinarea dozei de întreținere necesară pentru obținerea unei anume concentrații plasmatice la "steady state".

$$\text{Doza de întreținere (mg/oră)} = \text{concentrația sanguină dorită (mg/l)} \times \text{Cl (l/oră)}$$

Tabelul nr.18

Creșterea $T_{1/2}$ corelată cu vârsta (Ritschel, 1983)

Medicamentul	$T_{1/2}$ (ore)	
	La 20-30 ani	La 60-80 ani
Penicilina G	0,5	0,9
Carbenicilina	1,0	1,4
Cefamandol	1,3	1,8
Ampicilina	1,3	1,8
Lidocaina	1,3	2,4
Indometacin	1,5	1,7
Paracetamol	1,8	2,2
Cefazolina	1,5	2,5
Kanamicina	1,8	4,4
Gentamicina	2,4	5,2
Propranolol	2,5	3,2
Metotrexat	2,5	3,1
Metoprolol	3,2	3,5
Amidopirina	3,5	8,5
Tetraciclina	3,9	4,8
Ciclofosfamida	5	14
Amitriptilina	8	14
Tioridazina	8	19
Procainpenicilina	10	17
Doxiciclina	12	17
Antipirina	12	16
Imipramida	18	24
Litiu	15	30
Diazepam	20	85
Amobarbital	24	85
Desipramina	30	73
Spironolactona	35	80
Digoxina	50	70
Clortalidon	65	369
Fenobarbital	70	100
Fenilbutazona	80	100

2.3.5. Concentrația plasmatică

Determină efectele farmacodinamice utile și pe cele adverse. Ea depinde de doza administrată, de profilul farmacocinetic, de calea de administrare. După administrarea unui medicament concentrația plasmatică crește (perioada de flux), până se ajunge la o stare de echilibru ("steady state"), în care cantitatea de medicament absorbită în unitatea de timp este egală cu cea epurată (prin eliminare și biotransformare).

a) Calculul concentrației plasmatice

Concentrația plasmatică la starea de echilibru se calculează după formula:

$$C = 1,44 \times \frac{A \times D \times T_{1/2}}{VD\tau}$$

A - fracțiunea absorbită, D - doza administrată, τ - intervalul dintre prize.

b) Necesitatea cunoașterii concentrației plasmatice.

În majoritatea cazurilor nu este necesară determinarea concentrației plasmatice.

Puține medicamente necesită cunoașterea acestei concentrații. Este cazul substanțelor folosite în tratamente de durată, la acei bolnavi la care dozele uzuale nu dau efectele cunoscute, sau produc efecte adverse (de exemplu anticonvulsivante, antiaritmice).

Pentru unele medicamente, cu potență farmacodinamică ridicată, efectele pot fi supravegheate mai comod prin efectuarea unor teste de laborator (exemplu anticoagulante) sau prin urmărirea efectelor clinice (exemplu antihipertensive).

c) Concentrații plasmatice utile.

Pentru practica terapeutică sunt utile trei valori ale concentrațiilor plasmatice: concentrația terapeutică, care se obține cu doze medii, eficiente; concentrația toxică, la care apar fenomene de intoxicație; concentrația letală.

În tabelul nr.19 sunt indicate valorile concentrațiilor plasmatice pentru unele medicamente.

Tabelul nr.19

Concentrațiile sanguine terapeutice, toxice și letale pentru unele medicamente (Goth, 1974). În lipsa altor indicații valorile reprezintă mg/ml sânge.

Medicamentul	Concentrații sanguine		
	Terapeutice	Toxice	Letale
Acetaminofen	1 - 2	-	-
Acetohexamidă	2,1 - 5,6	-	-
Acid acetilsalicilic	2 - 10	15 - 30	50
Amitriptilină	-	40 μ g%	1 - 2
Aminofilină	2 - 10	-	-
Amfetamină	-	-	0,2
Barbiturice	-	-	-
- scurtă durată	0,1	0,7	1
- durată medie	0,1 - 0,5	1 - 3	3
- fenobarbital	1	4 - 6	8 - 15
- barbital	1	6 - 8	10
Bromuri	5	50	200
Chinidină	0,3 - 0,6	0,8	-
Chinină	-	-	1,2
Cloralhidrat	1	10	25
Clordiazepoxid	0,1 - 0,2	0,55	2
Clorfeniramină	-	2 - 3	-
Clorpromazină	0,05	0,1 - 0,2	0,3 - 1,2
Clorpropamidă	3 - 14	-	-
Desipramină	0,06 - 0,14	-	0,3
Dextropropoxifen	2,5 - 20 μ g%	-	5,7
Diazepam	0,05 - 0,25	0,5 - 2	2
Digitoxină	20	-	-
Digoxin	0,1 - 0,2	-	-
Etanol	-	0,15	0,35
Etclorvinol	0,5	2	15
Eter etilic	90 - 100	-	140 - 180
Fenilbutazonă	10	-	-
Fenitoină	0,6 - 2	2 - 5	10
Glutetimidă	0,02	1 - 8	3 - 10
Imipramină	0,2 - 0,6	-	-
Lidocaină	0,2	0,6	-
Meperidină	60 - 65 μ g%	0,5	3
Meprobamat	1	10	20
Metamfetamină	-	-	4
Metaqualonă	0,5	1 - 3	3
Morfină	-	-	0,005 (substanță liberă)
Nicotină	-	1	0,5 - 5,2
Nitrofurantoină	0,18	-	-
Oxazepam	0,1 - 0,2	-	-
Paraldehidă	5	20 - 40	50
Pentazocină	0,014 - 0,016	-	-
Probenecid	10 - 20	-	-
Procainamidă	0,6	1	-
Sulfadimetoxină	8 - 10	-	-
Sulfizoxazol	9 - 10	-	-
Tioridazină	-	0,1	-
Tolbutamidă	5,3 - 9,6	-	-

2.4. ETAPELE FARMACOCINETICE ȘI PROCESELE SPECIALE ALE ACESTORA

PARTICULARITĂȚI FARMACOCINETICE LA VÂRSTNICI

Practica farmacoterapeutică a arătat că există o mare variabilitate interindividuală în farmacocinetică la vârstnici. Este deci de așteptat ca parametri farmacocinetici la vârstnici să fie modificați datorită existenței posibile a unor tulburări care influențează absorbția, biotransformarea, eliminarea, a unor schimbări în compoziția organismului, asocierii mai multor medicamente etc. Din păcate, nu s-au făcut suficiente studii farmacocinetice pe oameni foarte bătrâni și concluziile sunt adesea contradictorii. Teoretic, atât diminuarea funcțiilor fiziologice, cât și modificările farmacocinetice și farmacodinamice corelate pot prezenta variații într-un grup de vârstnici sănătoși.

Tabelul nr.20

Unele modificări fiziologice legate de vârstă care pot influența farmacocinetica (Brocklehurst, Tallis, Fillit, 1992)

Modificarea	Afectarea potențială
Reducerea debitului gastric acid Modificarea golirii stomacului }	- Absorbția
Reducerea fluxului sanguin splanhnic	- Eliminarea presistemică
Reducerea apei totale Creșterea grăsimilor corpului Reducerea masei musculare Reducerea albuminelor serice }	- Distribuie - Legare de proteine
Micșorarea ficatului Reducerea fluxului sanguin hepatic }	- Clearance hepatic
Reducerea ratei de filtrare glomerulară Scăderea funcției tubulare renale }	- Clearance renal

În tabelul nr.20 este prezentată o sinteză a modificărilor fiziologice legate de vârstă, care pot influența farmacocinetica. Detaliile sunt analizate în cuprinsul capitolelor respective.

2.4.1. Absorbția medicamentelor

a) Factori care influențează absorbția.

Absorbția este influențată de factori care depind de substanța activă (forma de administrare, dimensiunile particulelor solide, proprietățile fizico-chimice ale substanțelor, concentrația) și factori dependenți de organism (calea de administrare, timpul de contact cu membranele absorbante).

b) Absorbția prin mucoasele tubului digestiv.

Este influențată de suprafața de absorbție, de condiții ale circulației sanguine locale, de timpul de contact medicament-mucoasă.

În cavitatea bucală suprafața de absorbție este de circa $0,02 \text{ m}^2$, timpul de contact este scurt. Medicamentele absorbite ajung în vena cavă superioară, apoi în inimă, în mica și marea circulație, ocolind filtrul hepatic, dar și acțiunea sucului gastric și intestinal. Absorbția este eficientă pentru substanțe puternic liposolubile și active la doze mici (nitroglicerina, anabolizante, estrogeni).

Mucoasa gastrică are o suprafață de circa $0,15 \text{ m}^2$. La acest nivel absorbția este influențată de sucul gastric acid, de existența alimentelor în stomac, care diluează medicamentul. Timpul de contact medicament-mucoasă este dependent de timpul de golire, influențat, la rândul său, de conținutul stomacului și de prezența anumitor medicamente. În stomac, la pH acid (1,0 - 2,0) se absorb medicamente cu caracter acid. De exemplu, paracetamolul, slab acid (pK_a 9,5) este puțin ionizat și se absoarbe bine. Bazele slabe, de exemplu, diazepamul (pK_a 3,3) este mult ionizat și se absoarbe puțin. Administrarea concomitentă de antiacide modifică condițiile de absorbție, diminuând, în general, absorbția substanțelor acide și favorizând-o pe aceea a substanțelor baze. Aspirina, deși este un acid, face excepție, întrucât sarea sa de sodiu este mai solubilă, absorbându-se mai bine la pH gastric mai mare decât cel normal.

Mucoasa intestinului subțire are o suprafață de circa 100 m^2 . Conținutul duodenal are pH 4,8 - 8,2, cel jejunal 7,5 - 8,0. Mucoasa este capabilă să absoarbă 10 - 15 ml de lichid pe minut. Se absorb bine, atât substanțe cu caracter bazic, cât și cele slab acide, care sunt nedisociate și deci liposolubile, în proporție suficientă. La nivelul rectului se absorb substanțe slab acide sau baze, cu liposolubilitate bună. Substanțele absorbite trec în sângele din venele hemoroidale inferioară și mijlocie, apoi în vena cavă inferioară, ocolind filtrul hepatic.

În toate porțiunile tubului digestiv se absorb greu (în proporții mici) substanțele puternic disociate (antispastice, anticolinergice cu azot cuaternar, curarizante, guanetidina, neostigmina) și cele neutre cu liposolubilitate redusă (sulfaguanidina, ftalilsulfatiazol).

c) Absorbția la nivelul aparatului respirator.

Mucoasa rino-faringiană este bogat vascularizată. Absorbția se face ușor. Soluțiile izotone sunt bine suportate. Se folosesc soluții apoase sau uleioase aplicate sub formă de instilații, badijonaj, aerosoli, spray, spălături, inhalatii.

La nivelul epiteliului alveolar se absorb substanțe gazoase și volatile, dar și substanțe

hidrosolubile administrate în aerosoli. Calca respiratorie (pulmonară) este folosită pentru administrarea substanțelor anestezice generale, bronhodilatatoare, mucolitice, antibiotice. În cazul aerosolilor, dimensiunile optime ale particulelor, pentru a ajunge la nivelul bronhiolilor și a acționa acolo, sunt de 2 - 5 μm . Particulele mai mici de 10 μm rămân în căile respiratorii superioare, cele mai mici de 2 μm pătrund mai profund, dar sunt eliminate în expirație. Dintr-o cantitate de medicament, administrată sub formă de aerosol, circa 80% ajunge în stomac, în urma deglutiției secundare, de unde o parte poate fi absorbită în circulația sistemică.

d) Absorbția prin piele.

Când pielea este intactă absorbția este posibilă la nivelul epiteliului glandelor sudoripare și al foliculilor piloși. Fricțiunea sau masajul ușor stimulează circulația locală și permite scoaterea sebumului din foliculii piloși, favorizând absorbția.

Dacă pielea este lezată, lipsind stratul cornos sau existând tulburări de permeabilitate, absorbția se face mai ușor.

Absorbția prin piele este posibilă pentru substanțe lichide sau solide, suficient de liposolubile. Acest lucru trebuie avut în vedere, întrucât multe dintre substanțele aplicate pe piele pentru tratament local, dacă suprafața este mare și aplicarea repetată, pot produce efecte sistemice.

e) Absorbția după administrarea parenterală.

Medicamentele pătrund în mediul intern pe cale injectabilă, în spațiul intercelular (subcutanat, intramuscular) sau direct intravascular (intravenos). Absorbția este totală, mai lent s.c., mai repede i.m. (15 - 30 minute). Pe cale i.v. se evită absorbția, dar există riscul unor acțiuni brutale asupra inimii și vaselor sanguine. Riscul este mult diminuat dacă injectarea se face lent, în cel puțin un minut. Pe toate cele trei căi se evită contactul substanțelor active cu sucurile digestive și se ocolește primul pasaj hepatic.

f) Absorbția medicamentelor la vârstnici.

Există puține dovezi care să ateste modificări importante ale absorbției medicamentelor determinate de vârstă.

Se poate presupune că anumite aspecte corelate cu vârsta pot influența absorbția unor medicamente. Printre acestea pot fi citate întârzieri în golirea stomacului și ale tranzitului intestinal, diminuarea secrețiilor digestive (acid clorhidric- secreția bazală și cea stimulată, suc intestinal și pancreatic, bilă), diminuarea fluxului sanguin intestinal (ca urmare a scăderii debitului cardiac) și a motilității intestinale, reducerea numărului celulelor absorbante și a sistemelor de transport, anumite obiceiuri alimentare, utilizarea curentă a medicamentelor (inclusiv O.T.C.) cu efecte asupra tubului digestiv (antiacide, laxative).

S-a demonstrat scăderea absorbției unor hidrocarbonate, (3-metilglucoza, galactoza, xiloza), minerale (fier organic, calciu) și vitamine (vitamina B₁, D). Trebuie menționat că absorbția acestor substanțe se face prin intervenția unor mecanisme de transport activ.

Dovezile absorbției glucozei sunt contradictorii. Se absorb bine vitamina A, unele vitamine din grupul B, acidul folic. Nivelele acidului ascorbic în unele țesuturi sunt scăzute. Zincul este bine absorbit intestinal.

Pe de altă parte, cele mai multe medicamente, fiind substanțe organice, baze sau acizi slabi, se absorb prin difuziune pasivă, pe baza liposolubilității și a gradientului de concentrație pe cele două fețe ale membranei biologice absorbante. Din această cauză este de așteptat să existe modificări mai mici în absorbția lor la vârstnici. De altfel, pentru paracetamol, fenilbutazonă, sulfametizol, substanțe pure, viteza și procentul de absorbție nu au fost găsite modificate cu vârsta. Aceasta nu exclude posibilitatea ca absorbția substanțelor menționate să sufere modificări când sunt administrate în diferite forme farmaceutice.

În afară de factorii generali amintiți mai sus, întâlniți la majoritatea vârstnicilor, trebuie luați în considerare și factorii individuali, prezenți în cazul unor tulburări, mai frecvente la vârstnici cu posibilitatea unor modificări ale ingestiei și absorbției. În această categorie intră atrofia mucoasei gastrice, metaplazia intestinală a mucoasei gastrice, tulburări ale deglutiției, relaxarea sfincterului esofagian inferior, întârzierea golirii esofagului sau dilatarea acestuia, scăderea peristaltismului colonului.

2.4.2. Distribuția medicamentelor

În această etapă farmacocinetică are loc transportul medicamentelor în sânge (a se vedea Cap.2.2.2.) și difuziunea în țesuturi (a se vedea Cap.2.2.1.).

Pentru aprecierea vitezei transportului în sânge este de menționat că, în situații normale, un circuit complet al sângelui se face într-un minut.

a) Difuziunea medicamentelor.

Din sânge medicamentele trec în lichidul interstițial, prin difuziune, străbătând celulele pereților capilarelor (membrana internă și externă a acestor celule), prin filtrare și prin pinocitoză. Prin celule trec substanțe cu greutate moleculară mică (cel mult 350).

Trecerea prin peretele capilarelor este influențată de numărul acestor vase, care sunt deschise la un moment dat în țesutul respectiv, de diametrul lor, de gradul de oxigenare a țesuturilor, de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor administrate.

Difuziunea are aspecte particulare la nivelul sistemului nervos central. În SNC, în jurul fiecărui neuron sunt circa șase astrocite cu funcție de protecție și suport. Aceste celule sunt situate între neuroni și capilarele sanguine, intervenind în nutriția neuronilor, prin transmiterea către aceștia a substanțelor provenite din capilare. Bariera hemato-encefalică este ușor permeabilă pentru substanțe puternic liposolubile și cele slab ionizate. Cele parțial ionizate și moderat liposolubile pătrund mai încet. Substanțele puternic ionizate, acizii și bazele tari, trec în mică măsură.

Întrucât lichidul cefalo-rahidian are pH 7,35, bazele organice slabe pătrund mai ușor la acest nivel decât acizii organici slabi.

b) Distribuția medicamentelor în țesuturi.

Distribuția celor mai multe medicamente în țesuturi este neuniformă, datorită intervenției unor factori multipli. Aceștia sunt dependenți de medicament (structura

chimică, doza, viteza absorbției, metabolizării, eliminării) și de țesuturi (bogăția vascularizației, conținutul în lipide, legarea de proteine). Întrucât mediul intracelular este mai acid decât plasma, bazele slabe ating concentrații intracelulare mai mari decât acizii slabi.

În țesuturi majoritatea medicamentelor se fixează reversibil de structurile proteice sau lipoproteice.

Există câteva situații care necesită scurte comentarii.

Rinichii primesc 20-25% din debitul cardiac, deci o mare cantitate din medicamentele ajunse în sânge. Rinichii conțin proteina metalotioneina, care fixează selectiv metalele.

La nivelul ochiului se pot acumula substanțe cu afinitate pentru pigmentul retinian, melanina (de exemplu clorpromazina), determinând efecte toxice retiniene.

În țesuturile bogate în grăsimi se acumulează substanțele cu mare liposolubilitate. Acumularea se face mai lent decât ar fi de așteptat întrucât fluxul sanguin în țesutul adipos este mic (3 ml/100g/minut). Acumularea în lipide este urmată de diminuarea efectului terapeutic sau prelungirea acestuia, mai ales în cazul substanțelor active la concentrații mici.

Distribuirea medicamentelor în plămâni este rapidă, aceștia primind întregul debit cardiac. În plămâni se concentrează substanțe bazice, cu pKa peste 8,0 și puternic lipofile (antihistaminice H_1 , antidepressive triciclice, clorpromazina).

Unele medicamente se concentrează în oase, de exemplu, tetraciclina, cisplatina.

c) Distribuirea medicamentelor la vârstnici.

Etapa distribuirii medicamentelor în organism poate fi influențată de vârstă, datorită modificărilor indicate în tabelul nr.21.

Scăderea masei totale și a cantității de apă în organismul vârstnicilor determină diminuarea volumului total de lichid în care se dizolvă un medicament. De aceea, substanțele hidrosolubile (de exemplu, cimetidina, antipirina, alcoolul) au un volum de distribuție mai mic la vârstnici. Din relația matematică privind volumul aparent de distribuție,

$V_D = D(\text{doza administrată}) : C_O$ (concentrația plasmatică sau sanguină, în mg/l),

rezultă că, pentru a realiza concentrații plasmatice comparabile cu adultul, este necesară scăderea dozei administrate.

Creșterea relativă a grăsimilor la vârstnici determină o repartitie particulară pentru medicamente, în funcție de liposolubilitate, cu influențarea și a celorlalți parametrii farmacocinetici, îndeosebi eliminarea. Astfel, medicamente cu liposolubilitate mică (de exemplu, fenazona, paracetamolul) au un volum de distribuție diminuat, în timp ce substanțele mai solubile în lipide (de exemplu, lidocaina, clordiazepoxid, diazepam, desmetildiazepam, clormetiazol, tiopental), au un volum de distribuție mărit.

Modificarea capacității de legare a proteinelor, corelată cu vârsta și dependentă de concentrație, poate modifica farmacocinetica, prin creșterea sau scăderea cantităților de medicament disponibil pentru biotransformare sau eliminare.

Tabelul nr.21

Modificări ale organismului, legate de vârstă (Katzung, 1987)

Parametrul	Adulți (20-30 ani)	Vârstnici (60-80 ani)
Apa din organism (% din greutatea corpului)	61	53
Masa musculară (% din greutatea corpului)	19	12
Grăsimi (% din greutate)	26-33 (femei) 18-20 (bărbați)	38-45 36-38
Albumine serice (g/dl)	4,7	3,8
Greutatea rinichilor (% față de adult tânăr)	100	80
Flux sanguin hepatic (% față de adult tânăr)	100	55-60

Scăderea albuminelor serice și modificări calitative ale locurilor de legare pot fi urmate de diminuarea capacității de legare mai ales a medicamentelor cu caracter slab acid și cu procente de legare ridicate (warfarina, cimetidina, furosemid). Pentru acestea, la aceleași doze, poate crește partea nelegată și deci se pot înregistra creșterea efectelor farmacodinamice, dar și a celor adverse, împreună cu o eliminare mai rapidă din organism.

La vârstnici s-a demonstrat o slabă scădere a legării de proteine pentru fenitoină, carbenoxolon și remazepam și lipsa unor modificări de acest fel pentru diazepam.

Trebuie notat că scăderea albuminemiei, legată de vârstă, este mică la persoane sănătoase, dar poate atinge valori semnificative la denuțiți, debili.

Uneori se înregistrează, la vârstnici, creșterea α_1 -acid-glicoproteinei care leagă preferențial medicamentele cu caracter bazic. Pentru acestea se poate înregistra o prelungire a parametrilor farmacocinetici.

Pe lângă aceste aspecte legate de anumite componente ale organismului vârstnicilor trebuie luată în considerare și scăderea globală a dimensiunilor corpului și o suprafață corporală inferioară, în comparație cu tinerii. Din această cauză, la doze egale de medicamente se obțin nivele sanguine mai mari.

2.4.3. Biotransformarea medicamentelor

a) Comportarea medicamentelor din punctul de vedere al biotransformărilor.

Cele mai multe medicamente sunt supuse unor procese metabolice variate, suferind modificări structurale, cu apariția de metaboliți, în general, mai hidrosolubili decât substanța inițială.

Rezultatul biotransformărilor poate fi activarea (mai rar) sau inactivarea (frecvent) substanțelor administrate. Există posibilitatea de a administra substanțe inactive prin structura lor inițială dar care, în urma biotransformărilor, să furnizeze produși activi. Astfel de medicamente sunt numite prodroguri (de exemplu, proprionatul de eritromicină, procain-penicilina, ciclofosfamida etc).

b) Locul biotransformărilor.

Majoritatea biotransformărilor se produc în ficat, care dispune de numeroase sisteme enzimatice și are o funcție antitoxică esențială în desfășurarea normală a multor procese fiziologice. Pentru anumite substanțe metabolizarea se poate produce și în stomac, intestin, rinichi, plămâni.

c) Mecanismele biotransformărilor.

Biotransformările sunt procese chimice catalizate enzimatic. Ele sunt rezultatul unor reacții întâlnite în căile metabolice fiziologice, care transformă grupele chimice active ale medicamentelor, comune cu cele ale substanțelor fiziologice.

Enzimele care catalizează biotransformările medicamentelor sunt: oxidaze, reductaze, esterase, sintetaze. O importanță deosebită o au sistemele oxidazice microzonale hepatice. Ele sunt protejate de o barieră lipidică, străbătută de substanțele liposolubile; nu prezintă specificitate pentru substrat și produc șapte tipuri de biotransformări.

Biotransformările medicamentelor se produc în două faze (stadii).

În faza I, substanțele liposolubile administrate suferă procese de oxidare, reducere sau hidroliză, care au ca rezultat introducerea sau apariția în molecula inițială a unor grupări hidrofile.

În faza a-II-a, sub influența sintetazelor, se produc conjugări cu acidul glucuronic, glicina, glutamina, cu grupul sulfat, metilări, acetilări. Și metaboliții rezultați din conjugări sunt mai hidrosolubili decât substanțele inițiale.

d) Factori care influențează biotransformările.

Sunt numeroși, având pondere diferită: structura chimică, specia, sexul, vârsta, starea fiziologică și patologică, bioritmurile, diferențe individuale.

Un aspect deosebit îl reprezintă stimularea biotransformărilor prin administrarea

Tabelul nr.22

Inductori ai metabolismului medicamentelor la om

Agenți inductori	Substanțe metabolizate mai intens
Amobarbital	Fenilbutazonă
Antipirină	Warfarină
Barbital	Warfarină
Butobarbiton	Dipiron
Cloral betain	Fenilbutazonă
Cloralhidrat	Warfarină
Clordiazepoxid	Warfarină
Clorfeniramin	Fenilbutazonă
O,p'-DDD	Cortizol
DDT	Fenilbutazonă
Fenitoina	Cortizol
Etanol	Bilirubină
	Pentobarbital
Eucaliptol	Tolbutamidă
	Aminopirină
Glutetimid	Warfarină
	Aminofenazonă
	Dipironă
	Glutetimid
Griseofulvină	Warfarină
Insecticide halogene (lindan, DDT)	Antipirină
Halotan	Halotan
Heptobarbital	Biscumacet
	Bishidroxicumarina
Meprobamat	Meprobamat
Fenobarbital	Acid salicilic
	Antipirină
	Bilirubină
	Bishidroxicumarină
	Cortizol
	Digitoxină
	Fenilbutazonă
	Fenitoină
	Griseofulvină
	Warfarină
Fenilbutazonă	Aminopirină
	Cortizol
	Digitoxină
Prednison	Fenilbutazonă
Prometazină	Fenilbutazonă
Secobarbital	Fenilbutazonă
	Warfarină

anumitor substanțe, fenomen denumit **inducție enzimatică**. Creșterea activității enzimatică poate afecta metabolizarea substanței respective sau a altor structuri. În toate cazurile inducția enzimatică determină **accelerarea biotransformărilor** substanțelor implicate, cu **diminuarea efectului farmacodinamic și scurtarea duratei acestuia**.

Numeroase medicamente produc inducție enzimatică (tabelul nr.22). Asocierea lor necesită corectarea dozelor, pentru a se obține efectele dorite.

Alte substanțe cu care organismul uman vine în contact pot produce inducție enzimatică. Cel mai important este **fumul de țigară** care reduce acțiunile fenilbutazonei și oxifenilbutazonei (antiinflamatoare), antipirinei (analgezic-antipiretic), teofilinei, beta-adrenoliticelor, antidepresivelor triciclice.

Este cunoscut și fenomenul opus, **inhibiția enzimatică**, cu diminuarea biotransformărilor unor medicamente (tabelul nr. 23).

Tabelul nr.23

Diminuarea biotransformărilor medicamentelor.

Substanțe cu biotransformarea diminuată sau întârziată	Substanța inhibitoare a biotransformărilor
Anticoagulante de sinteză	Clorfibrat
Tolbutamidă	Paracetamol
	Cumarinice
	Fenilbutazonă
	Clorfibrat
	Acid acetilsalicilic
	Cloramfenicol
Fenitoină	Izoniază
	Cloramfenicol
	Fenilbutazonă
	Clordiazepoxid
	Acid p-aminosalicilic
	Clorpromazină
	Cumarinice
Petidină	Progestative
Promazină	Progestative
Ciclofosfamidă	Prednisolon
Nortriptilină	Hidrocortizon
	Testosteron
Nortriptilină	Triacetiloleandomicină
Barbiturice	Antidepresive triciclice
	IMAO
	Aneurină
	Acid nicotinic
Succinilcolină	Procaină

Prin întârzierea biotransformărilor se realizează intensificarea efectelor farmacodinamice, cu creșterea incidenței și gravității efectelor adverse.

Încetinirea vitezei biotransformărilor unui medicament se poate datora și scăderii sintezei enzimelor necesare, diminuării fluxului sanguin sau disponibilităților energetice ale organelor unde se produce metabolizarea.

e) Biotransformarea medicamentelor la vârstnici.

Unele medicamente pot fi biotransformate mai lent în ficatul organismelor vârstnice, atât la animale cât și la om. Astfel $T_{1/2}$ al fenobarbitalului și paracetamolului este prelungit la vârstnici. Se știe că aceste substanțe sunt biotransformate în ficat în proporții mari. Antipirina, care este total metabolizată în ficat prin oxidare microzomală și este foarte puțin legată de proteine, este folosită pentru testarea capacității de metabolizare a medicamentelor. Clearance-ul hepatic al antipirinei este redus la vârstnici (și $T_{1/2}$ al substanței este crescut), la aceasta contribuind diminuarea volumului funcțional hepatic și reducerea metabolismului la nivelul hepatocitului.

Modificările cunoscute sunt legate mai ales de faza I și se datoresc diminuării capacității funcționale a sistemelor oxidazice microzomale. Au fost descrise scăderi ale clearance-ului hepatic, prin acest mecanism, pentru alprazolam, clordiazepoxid, clobazam, desmetildiazepam, diazepam, flurazepam, barbiturice, carbenoxolon, clormetiazol, imipramină, nortriptilină, meperidină, propranolol, chinină, chinidină, fenilbutazonă, teofilină, tolbutamidă. Biotransformarea lidocainei, diazepamului, prazosinului și warfarinei de către sistemele oxidazice microzomale nu este influențată de vârstă.

Capacitatea ficatului de a participa la biotransformarea medicamentelor în faza a II-a, de conjugare sau în faza I, prin sisteme nemicrozomale, pare a fi mai puțin influențată de vârstă. Astfel, nu s-au putut dovedi diferențe de clearance legate de vârstă pentru lorazepam, nitrazepam, oxazepam, salicilat, izoniazidă, etanol.

Fluxul sanguin hepatic atinge, la vârstnici, 55-60% din valorile normale la tineri. Cunoscând acest fapt este de așteptat ca, acele medicamente care sunt metabolizate în mari proporții la primul pasaj hepatic, să aibă o diminuare evidentă a clearance-ului. Dacă biotransformarea la primul pasaj hepatic scade de la 95% la 90%, nivelul sanguin (sistemic) al substanței respective se poate dubla.

Pe de altă parte, unele medicamente nu au $T_{1/2}$ modificat la vârstnici întrucât diminuarea fluxului sanguin este compensată prin scăderea capacității de metabolizare. Diminuarea dimensiunilor ficatului, la vârstnici, cu 24-35%, a fost considerată una din cauzele diminuării biotransformării unor medicamente, de exemplu nifedipina, la primul pasaj hepatic.

Anumite condiții patologice trebuie luate în considerare când se analizează biotransformarea hepatică a medicamentelor. Astfel, este cunoscută diminuarea capacității de refacere a ficatului organismelor vârstnice supuse unor agresiuni, de exemplu hepatita virală sau administrarea de alcool. Insuficiența cardiacă congestivă, mai frecventă la vârstnici, poate afecta atât capacitatea ficatului de a metaboliza medicamentele, cât și

fluxul sanguin hepatic. De asemenea, deficiențe nutritive de un anumit grad, care nu sunt rare la vârste înaintate, pot diminua funcțiile hepatice.

În toate cazurile menționate, este necesar a se avea în vedere eventuala diminuare a clearance-ului hepatic, mai ales al acelor medicamente care sunt biotransformate în mod predominant în ficat.

Se știe că biotransformarea medicamentelor poate fi crescută prin asocierea cu inductori enzimatici (fenobarbital, fenitoina, fumul de țigară). La vârstnici mecanismele inductoare pot funcționa la nivele mai coborâte decât la tineri.

2.4.4. Eliminarea medicamentelor

Eliminarea medicamentelor din organism este ultima etapă farmacocinetică. Cunoașterea acesteia implică examinarea căilor de eliminare, a mecanismelor implicate, a formei (lor) chimice, a vitezei de eliminare, a efectelor la locul eliminării și a interacțiunilor privind eliminarea.

a) Căile de eliminare a medicamentelor.

Eliminarea se face prin căile fiziologice. Substanțele hidrosolubile se elimină prin rinichi, cele administrate oral și neabsorbite se elimină prin scaun, cele gazoase și volatile prin plămâni. Unele substanțe se elimină prin mai multe căi, pentru fiecare în anumite proporții. În aceste cazuri, constanta de eliminare a unui medicament (K_{el}) rezultă dintr-o componentă nerenală (K_i) plus una renală, care este în corelație cu clearance-ul creatininei ($CrCl$):

$$K_{el} = K_i + K_r \times CrCl.$$

b) Mecanisme implicate în eliminare.

Sunt proprii fiecărei căi de eliminare și sunt cele fiziologice, prin care organismul înlătură produsele de metabolism.

c) Forme de eliminare.

Se elimină substanțele cu structura inițială, administrată și/sau sub forma metaboliților, rezultați din biotransformare.

d) Viteza eliminării.

Depinde de calea de administrare (mai lentă după administrare orală, mai rapidă după injectare), de profilul farmacocinetic (mai lent pentru medicamente puternic legate de proteinele plasmatic), de calea de eliminare (mai rapidă pe cale renală decât digestivă).

e) Eliminarea medicamentelor pe cale renală.

Se face prin filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară, secreție tubulară. Eliminarea este influențată de starea funcțională a rinichilor, pH-ul urinei (medicamentele alcaline se elimină mai repede la pH-ul acid, normal), distribuția în spații hidrice (substanțele care se distribuie în spațiul extracelular se elimină mai repede decât cele care difuzează în toate

cele trei spații), legarea de proteinele plasmatică (substanțele legate în proporții mari se elimină mai lent).

f) Eliminarea medicamentelor pe cale digestivă.

Prin scaun se elimină substanțele administrate oral, solubile în lichidele tubului digestiv (sulfat de magneziu, streptomicina, kanamicina, neomicina) sau insolubile (cărbune, săruri de bismut, ulei de parafină) și neabsorbabile.

Unele substanțe se elimină prin bilă (coloranți, tetraciclină, eritromicina, rifampicina, ampicilina), o parte din molecule reabsorbându-se din intestin și realizând un circuit enterohepatic.

g) Eliminarea pe cale pulmonară.

Are loc la nivelul epitelului alveolar (substanțe gazoase și volatile) și la nivelul secrețiilor glandelor bronhice (ioduri, benzoați, săruri de amoniu).

h) Eliminarea medicamentelor la vârstnici.

Greutatea medie a rinichilor la organisme vârstnice reprezintă circa 80% din cea a tinerilor. Scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) prezintă variații la indivizii unui grup de vârstnici. Se consideră că RFG scade cu 8 ml/minut/decadă, începând de la 45-50 ani. Totuși, circa o treime din vârstnici au valori normale ale RFG. În general, filtrarea glomerulară la 65 și la 80 de ani este mai mică cu 30%, respectiv 50% față de valorile înregistrate la 35-40 ani (tabelul nr.24).

Tabelul nr.24

Modificări ale unor funcții fiziologice legate de vârstă (Kohn, 1978)

Funcția	% nivel existent	
	La 30 ani	La 70-85 ani
Filtrarea glomerulară	100	50
Index cardiac	100	68
Capacitate respiratorie	100	40

Corelat cu aceasta sunt cunoscute și modificări ale clearance-ului creatininei, ale creatininemiei și producerii creatininei, legate de vârstă (tabelul nr.25).

Tabelul nr.25

Relația dintre vârstă și unii parametri ai metabolismului creatininei (Rowe, 1976)

Vârsta (ani)	Clearance creatinină (ml/min, la 1,73 m ² supraf. corp)	Creatinina serică (mg/dl)	Producerea creatininei (mg/24ore)
17-24	140	0,81	1790
25-34	140	0,81	1862
35-44	133	0,81	1746
45-54	127	0,83	1689
55-64	120	0,84	1580
65-74	110	0,83	1409
75-84	97	0,84	1259

Trebuie notat că deși clearance-ul creatininei scade, concentrația serică a creatininei nu este modificată semnificativ, întrucât formarea ei este diminuată ca urmare a scăderii masei musculare, proprie vârstei.

Diminuarea globală a funcțiilor renale, datorită vârstei, determină modificarea clearance-ului, îndeosebi pentru acele medicamente care sunt epurate prin eliminare la nivelul rinichilor.

Ținând seama de cele menționate, medicamentele care se elimină predominant prin filtrare glomerulară (de exemplu digoxina, aminoglucozidele) sunt eliminate mai lent, la vârstnici.

Și funcția tubulară este afectată de vârstă. De aceea, medicamentele eliminate în proporții mari prin secreția tubulară (de exemplu penicilina-80%, procainamida), prezintă o întârziere în excreție.

Expresia acestor modificări este prelungirea timpului de înjumătățire. Acest fenomen a fost demonstrat pentru un mare număr de medicamente, indiferent de valorile inițiale ale $T_{1/2}$ (tabelul nr.18).

Condiții anormale, de exemplu starea de deshidratare, de cauze diverse, determină

scăderea clearance-ului renal al medicamentelor, cu consecințele cunoscute. Aceste modificări pot fi înlăturate prin rehidratare.

Organismul vârstnicilor poate suferi tulburări ale eliminării renale și datorită altor cauze: de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, hiper- sau hipotensiune arterială, retenție urinară, nefropatie diabetică, pielonefrită etc.

În general, se admite că, dintre toate etapele farmacocinetice, eliminarea este cea mai mult influențată de vârstă. Ținând seama de acest fapt, trebuie să se acorde atenție deosebită tuturor medicamentelor cu un indice terapeutic mic (de exemplu digoxina, litiul, aminoglucozide, clorpropamida, cimetidina), care prezintă un risc mai mare de acumulare, dacă nu se reduce doza.

Ținând seama de aspectele complexe analizate în acest capitol este de așteptat ca, la vârstnici aparent sănătoși, pentru multe medicamente, dozele uzuale să determine atingerea unor nivele sanguine mai ridicate, cu efecte farmacodinamice mai intense și uneori cu creșterea incidenței și gravității efectelor adverse. Evitarea acestor fenomene este posibilă fie prin reducerea dozei pentru o administrare, fie prin mărirea intervalului dintre prize.

În cazurile cu nefropatie demonstrabilă, reducerea dozelor de medicamente se face cu mai multă exactitate, consultând tabelele care indică relațiile dintre gradul de insuficiență renală și dozele recomandate.

Bibliografie

1. Beck H., Vignalon J., *Pharmacocinétique des médicaments chez les personnes âgées*, Thér., 1975, 30, 331-338.
2. Birkett D.J., *Half-life*, Australian Prescriber, 1988, 3, 57-58.
3. Cristea A., *Curs de farmacologie generală și biofarmacie*, Universitatea de Medicină și Farmacie, București, 1991.
4. Lazowski J., Jankowiak M.M., Muller N.F., Sado P.A., Walker R., *Age and Pharmacotherapy, Proceeding of the 20th European Symposium on Clinical Pharmacy*, Poznan, 1991, J.M. Publishing House, Poznan, 1992.
5. Lencuța S.E., Pop R.D., *Farmacocinetica*, Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
6. Luscombe D.K., *Pharmacokinetics in the Elderly*, Brit.J.Clin. Practice, A special symposium issue, 1977, Sept., 20-21, 5-18.
7. O.M.S. *La surveillance des médicaments destinés aux personnes âgées*, Rapport du neuvième symposium européen sur le rôle de la pharmacologie clinique dans l'évaluation des médicaments, Schlangenbad, 18-21 Nov., 1980.
8. Parke D.W., *Metabolism of Drugs in the Elderly*, Brit.J.Clin. Practice, A special symposium issue, 1977, Sept., 20-21, 22-26.
9. Ritschel W.A., *Pharmacokinetics in the aged*, in: Pagliaro L.A., Pagliaro A.M., *Pharmacologic Aspects of Aging*, Mosby, 1983.

10. Robertson D.R.C., Waller D.G., Renwick A.G., George C.F., *Age related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine*, Brit.J.Clin.Pharmacol., 1988, 25, 297-301.
11. Skinner D.S., Harper J.D., *Drugs and the Elderly*, Pharmacy Internat., 1982, Aug., 257-263.
12. Wynne H., Cope L., Mutch E., Rawlins M.D., Woodhouse K.W., James O.F.W., *The effects of age upon liver size and liver blood in man*, Hepatology, 1989, 9, 297-301.

3. FARMACODINAMIA GERONTOLOGICĂ (NOȚIUNI DE FARMACODINAMIE GENERALĂ ȘI PARTICULARITĂȚI FARMACODINAMICE LA VÂRSTNICI)

Farmacodinamia este ramura Farmacologiei care studiază efectele favorabile ale medicamentelor asupra organismului.

Cunoașterea farmacodinamiei implică:

1. Studiul acțiunii farmacodinamice și a parametrilor care o caracterizează.
2. Studiul factorilor care influențează acțiunea farmacodinamică.

3.1. ACȚIUNEA FARMACODINAMICĂ

Acțiunea farmacodinamică este un fenomen fiziologic, biochimic, chimic sau fizic, rezultat al contactului dintre medicament și organism. Ea constă în modificarea în sens pozitiv (stimulator) sau negativ (inhibitor) a unor funcții fiziologice și se traduce prin diminuarea sau înlăturarea unor tulburări ale acestor funcții.

Potrivit legii fundamentale a farmacodinamiei, medicamentele nu creează funcții noi în organism, ci numai accelerează sau diminuează procesele și fenomenele de reglare fiziologice.

Acțiunea farmacodinamică este caracterizată de mai mulți parametri.

a) Sensul acțiunii.

Acțiunea poate fi stimuloare (excitantă), rezultând din ridicarea tonusului funcțional sau inhibitoare (deprimantă), urmare a diminuirii unei funcții.

b) Potența.

Este capacitatea unei substanțe de a avea activitate biologică. În terapeutică potența se exprimă prin dozele folosite. Cu cât potența este mai mare, cu atât doza este mai mică. În practica terapeutică se compară potența a două sau mai multe substanțe active, făcând raportul dozelor care produc același efect (doze echiactive, bioechivalența).

c) Eficacitatea (maximă).

Este proprietatea unei substanțe exprimată prin efectul maxim posibil.

d) Selectivitatea.

Este proprietatea de a influența un substrat cât mai limitat din organism. Este unul din

principalele deziderate ale farmacodinamiei, greu de realizat, majoritatea medicamentelor având un "spectru de acțiune".

e) Latența.

Este timpul scurs de la administrarea unui medicament până la apariția efectului. Este dependentă de calea de administrare, forma farmaceutică și structura substanței active, de parametri farmacocinetici.

f) Timpul efectului maxim.

Este important de cunoscut pentru unele categorii de medicamente, în vederea obținerii eficacității optime în timp util (anticoagulante, cardiotonice).

g) Durata acțiunii.

Este dependentă de proprietățile farmacocinetice. Cunoașterea ei este indispensabilă pentru reglarea intervalului dintre prize.

h) Locul acțiunii medicamentelor.

Acțiunea se manifestă inițial la nivel molecular (asupra receptorilor sau alt substrat), cu repercusiuni la nivel celular și la scara organismului întreg (asupra mecanismelor de reglare fiziologice).

i) Mecanisme de acțiune a medicamentelor.

Pot fi mecanisme biochimice (asupra enzimelor sau metaboliților fiziologici), chimice, fizice.

j) Tipuri de acțiune.

Farmacodinamia descrie mai multe tipuri de acțiune, în funcție de criterii diferite:

- în funcție de intensitatea și utilitatea terapeutică se cunosc acțiuni principale și acțiuni secundare;
- după modul de utilizare, acțiunea poate fi locală sau sistemică (generală);
- în funcție de selectivitate, acțiunea este electivă (specifică) sau nespecifică;
- sub aspectul reversibilității efectelor există acțiune reversibilă (pentru majoritatea medicamentelor) și ireversibilă (rareori);
- după mecanismul de acțiune, se descriu acțiuni directe și acțiuni indirecte;
- din punct de vedere terapeutic acțiunea poate fi etiotropă, patogenică, simptomatică, de substituție.

3.2. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ ACȚIUNEA FARMACODINAMICĂ

Acțiunea medicamentelor rezultă din interferența, în fiecare moment, a unor factori multipli, care intervin cu pondere diferită, variabilă în timp.

Factorii care influențează acțiunea medicamentelor pot fi dependenți:

- de medicament (structura chimică, doza, raportul dintre viteza absorbției și viteza epurării, distribuirea în organism, concentrația sanguină, interacțiuni cu alte medicamente sau produse-alcool, tutun);

- de organism (specie, tip de sistem nervos, tip de metabolism, vârstă, sex, cale de administrare, greutate, stare fiziologică sau patologică);

- de alte condiții (temperatura ambiantă, altitudine, timpul și ritmul administrării).

a) Doza.

Este cantitatea de medicament care produce un anumit efect. Se exprimă în g, mg, ml, unități. Pentru majoritatea medicamentelor doza este raportată la greutatea globală a individului. Pentru substanțe foarte active și frecvent, pentru copii, doza se exprimă pe kgcorp. În cazuri deosebite (de exemplu antitumorale) raportarea se face pe m² suprafață corporală.

Se cunosc mai multe tipuri de doze.

- În funcție de durata tratamentului se folosesc doze pentru o dată, pentru 24 ore, pentru o serie (cură).

- Pentru anumite medicamente (digitalice, antiinfecțioase) se folosesc doze de atac (inițiale, de saturație) și doze de întreținere.

- Din punctul de vedere al intensității efectelor se deosebesc: doza efectivă (care produce un anumit efect farmacodinamic); doza toxică (care determină apariția efectelor toxice); doza letală (DL).

Doza efectivă poate avea trei trepte: doza minimă activă (liminară, prag); doza medie (DE₅₀, care produce efectul la jumătate din indivizii tratați); doza maximă (cea mai mare cantitate de medicament care poate fi administrată fără a produce efecte toxice).

- Raportul dintre DL₅₀/DE₅₀ este numit indice terapeutic sau factor relativ de securitate. Valori ale acestui raport mai mari decât 10 indică existența unei bune tolerabilități.

b) Interacțiunile medicamentelor.

Administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente determină relativ frecvent interacțiuni, care influențează unul sau mai multe dintre efectele farmacodinamice ale substanțelor asociate. Asocierile pot avea efecte terapeutice prin: potențarea acțiunii uneia sau mai multor componente; diminuarea efectelor adverse; tratarea concomitentă a mai multor cauze sau simptome la același bolnav; utilizarea de doze mai mici, cu diminuarea riscului terapeutic și a costului tratamentului. Uneori asocierea medicamentelor poate prezenta dezavantaje prin: scăderea sau anularea efectelor terapeutice; accentuarea efectelor terapeutice, până la apariția efectelor adverse; sumarea efectelor adverse.

În general, efectele asocierilor pot avea drept urmare, fie intensificarea acțiunilor și prelungirea duratei, fie diminuarea acțiunii sau scurtarea duratei.

Efectele interacțiunilor medicamentelor pot fi:

- sinergice, când substanțele acționează în același sens;
- antagoniste, când substanțele acționează în sens opus;
- indifferente.

Sinergismul se traduce prin mărirea efectelor, interesând rapiditatea instalării acțiunii, intensitatea și durata. Sunt cunoscute două tipuri de fenomene sinergice.

Fenomenul de adiție se întâlnește în cazul substanțelor care acționează asupra

aceluiași substrat. Efectul total este egal, sau mai mic decât suma efectelor substanțelor asociate.

Fenomenul de potențare apare la asocierea unor substanțe care acționează pe substraturi diferite, dar în același sens. Efectul asocierii este mai mare decât suma efectelor separate.

Antagonismul se exprimă prin diminuarea, anularea sau inversarea efectelor substanțelor asociate.

Mecanismele interacțiunilor medicamentelor pot fi de ordin farmacocinetic, farmacodinamic, farmacotoxicologic.

Mecanismele de ordin farmacocinetic intervin în fazele de absorbție, transport, difuziune, biotransformare, fixare pe receptori, eliminare.

Mecanismele de ordin farmacodinamic și farmacotoxicologic pot fi implicate la nivel molecular, celular sau al mecanismelor de reglare.

În afară de interacțiuni, între medicamente există posibilitatea ca acestea să interacționeze cu substanțe auxiliare, folosite la prepararea formelor farmaceutice, cu alcoolul și tutunul, cu alimente și aditive alimentare.

c) Calea de administrare.

Poate influența aspectele calitative (tipul de acțiune), sau cantitative (potență, latență, durata acțiunii farmacodinamice).

Există medicamente care au acțiuni diferite dacă se administrează pe căi deosebite. Sulfatul de magneziu administrat oral este laxativ sau purgativ (în funcție de doză), administrat sistemic este inhibitor al SNC și antispastic. Procaina administrată local (infiltrații) este anestezică, pe cale i.v. este antispastică. Lidocaina injectată local este anestezică, administrată sistemic este antiaritmică și anticonvulsivantă.

În funcție de calea de administrare latența unei acțiuni crește în ordinea i.v. < i.m. < s.c. < oral. Durata acțiunii este, în general, proporțională cu latența. Potența crește în ordinea oral < s.c. < i.m. < i.v.

d) Stări patologice.

Organismul bolnav, având diferite dereglări funcționale, este mai sensibil la acțiunea farmacodinamică decât cel sănătos. Totodată, datorită unor funcții deficitare, farmacocinetica medicamentelor poate fi modificată, iar efectele toxice pot fi mai frecvente și mai grave.

Unele medicamente acționează numai dacă există o stare patologică, asupra unor funcții dereglate:

- antipireticele scad febra, dar nu au acțiune evidentă asupra temperaturii normale;
- analgezicele își manifestă acțiunea în prezența durerii;
- bronhodilatatoarele sunt active numai la persoane care prezintă bronhoconstricție;
- digitalicele au efect inotrop pozitiv evident numai asupra miocardului în insuficiență;
- tranchilizantele sunt active dacă există o stare de hiperexcitabilitate.

Sunt cunoscute numeroase exemple de modificări ale acțiunii farmacodinamice în prezența unor stări patologice.

Când tranzitul digestiv este accelerat se reduce timpul de contact al medicamentelor administrate oral cu mucoasa tubului digestiv și scade absorbția.

Stările emotive pot produce spasm piloric. În astfel de cazuri, medicamentele care se absorb la nivelul stomacului trec în sânge în cantități mai mari, în timp ce substanțele absorbabile la nivelul intestinului vor avea absorbția întârziată.

Bolnavii cu insuficiență hepatică au o capacitate diminuată de sinteză a proteinelor. La aceștia, anticoagulantele cumarinice, care acționează prin blocarea sintezei hepatice a protrombinei, sunt mai active decât la normali. Ciroticii suportă greu morfina, putând intra în comă.

Bolnavii uremici au o sensibilitate crescută la tiopental (inducția anesteziei generale apare la doze de două ori mai mici decât la normali), colimicină (produce tulburări neuropsihice grave).

Bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată pot face accidente vasculare după administrarea medicamentelor antihipertensive la doze neadecvate.

e) Timpul administrării.

Momentul administrării medicamentelor pe cale orală poate influența absorbția și acțiunea, inclusiv pe cea locală. Date utile din acest punct de vedere sunt cuprinse în tabelul nr.18.

Un al doilea criteriu pentru alegerea momentului administrării este corelat cu bioritmurile (fenomenele făcând obiectul cronofarmacologiei). Este cunoscută relația corticosteroizilor cu ritmul circadian, timpul optim pentru administrarea acestor medicamente fiind între orele 6-8 dimineața. Administrarea hormonilor estrogeni și gestageni este corelată cu ritmul circamensual.

3.3. PARTICULARITĂȚI FARMACODINAMICE LA VÂRSTNICI

Efectele farmacodinamice ale medicamentelor la vârstnici sunt adesea modificate, de cele mai multe ori din punct de vedere cantitativ, rareori calitativ. Farmacologia nu poate încă preciza în ce măsură aceste modificări sunt legate de vârstă, sau de suferințe asociate anilor de viață.

În mod curent, deosebirile cantitative sunt consecința unor modificări ale parametrilor farmacocinetici și/sau ale unor mecanisme homeostatice. Alteori intervin modificări ale sensibilității substratului reactiv, în general, ale receptorilor, în particular. Aceste deosebiri se manifestă adesea prin accentuarea efectelor medicamentelor, depășindu-se ușor limitele farmacodinamice și trecând în domeniul efectelor adverse. În acest capitol sunt prezentate câteva aspecte generale. Exemple concrete sunt menționate în cuprinsul părții speciale a cărții.

3.3.1. Modificări ale homeostaziei

a) Tensiunea arterială.

Trecerea din clino- în ortostatism determină ajustări ale mecanismelor reflexe circulatorii, cu menținerea valorilor tensionale în limite normale. Se constată o tahicardie inițială și creșterea tonusului arteriolar și venos. Aceste medicamente au reactivitatea diminuată la vârstnici. De aceea hipotensiunea ortostatică este un efect frecvent întâlnit în această grupă de populație, în timpul tratamentului cu antihipertensive, neuroleptice, tranchilizante, antidepressive, antiparkinsoniene, antihistaminice.

b) Controlul postural.

Este asigurat prin reflexe statice și statokinetice în care sunt implicați receptori vizuali, proprioreceptori din mușchi, tendoane, articulații, presoreceptori tactili din palme, plante și cutanați, receptori vestibulari.

Controlul postural este diminuat la vârstnici, ceea ce determină frecvența mai mare a căderilor și altor diferite accidente.

Acest control este mai puternic afectat la vârstnici prin medicamente inhibitoare ale sistemului nervos central.

c) Homeostazia termică.

Este menținută prin realizarea unui echilibru între termogeneză și termoliză. Scăderea temperaturii corpului determină accentuarea mecanismelor implicate în termogeneză (creșterea proceselor metabolice) și diminuarea celor de termoliză (vasoconstricție). Deși aceste mecanisme își păstrează funcționalitatea la vârstnici, ele pot fi depășite la solicitări mai mari, îndeosebi în hipotermia accidentală.

Diminuarea capacității funcționale menționate este accentuată de medicamentele inhibitoare ale sistemului nervos central (neuroleptice, tranchilizante, hipnotice și sedative, antidepressive triciclice, alcool).

3.3.2. Modificări la nivelul receptorilor și substratului reactiv

În prezent nu se cunosc metode adecvate pentru a determina numărul și sensibilitatea receptorilor la medicamente. Datele raportate în literatură se bazează pe cercetarea relațiilor dintre concentrațiile plasmatice ale unui medicament și efectele farmacodinamice.

a) Receptorii alfa-adrenergici.

Există puține cunoștințe în acest domeniu. Unele probe pledează pentru scăderea sensibilității receptorilor alfa₂ față de clonidină.

b) Receptorii beta-adrenergici.

S-a demonstrat că, la vârstnici, se produce o diminuare a receptorilor beta-adrenergici din limfocite, sau o modificare a sensibilității lor. Acest fenomen poate include și receptorii beta-adrenergici cu alte localizări. El explică efectul mai slab al propranololului, la vârstnici, de diminuare a tahicardiei produsă de izoprenalină sau de efort. Unele cercetări experimentale confirmă datele clinice de mai sus.

c) Receptorii colinergici.

Se știe că acțiunea tahicardizantă a atropinei, rezultat al blocării receptorilor muscarinici

cardiaci, este diminuată la vârstnici. Nu se cunoaște exact semnificația clinică a acestui fenomen.

d) Metabolismul cortical

Se știe că este foarte activ, contribuind la echilibrul funcțiilor mentale, alături de diferite tipuri de mediatori, modulatori și receptori.

Modificările acestora, complexe și multiple, corelate cu vârsta, explică scăderea performanțelor la vârstnici.

În ce privește medicamentele, s-a dovedit că este crescută sensibilitatea sistemului nervos față de unele psihotrope, de exemplu diazepam, nitrazepam, temazepam, clometiazid. Aceste modificări de sensibilitate ale vârstnicilor nu au putut fi corelate cu schimbări de ordin farmacocinetic.

Bibliografie

1. Collins K.J., Dove C., Exton-Smith A.N., *Accidental hypothermia and impaired temperature homeostasis in the elderly*, Brit. Med. J., 1977, 1, 353-356.
2. Dauchot P., Gravenstein J.S., *Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups*, Clin. Pharmacol. Ther., 1971, 12, 274-280.
3. Docherty J.R., *Ageing and the cardiovascular system*, J. Autonom. Pharmacol., 1986, 6, 77-84.
4. Johnson R.H., Smith A.C., Spalding J.M.K., *The effect of posture on blood pressure in elderly patients*, Lancet, 1965, 1, 731-733.
5. Rae W., Griffin M., Schaffener W., *Psychotropic drug use and the risk of hip fracture*, N.Engl. J.Med., 1987, 316, 363-369.
6. Schocken D., Roth G., *Reduced beta adrenergic receptor concentration in ageing man*, Nature, 1977, 276, 856-857.
7. Sholdon J.H., *The effect of age on the control of sway*, Gerontology, 1963, 5, 129-138.

4. FARMACOTOXICOLOGIA GERONTOLOGICĂ (NOȚIUNI DE FARMACOTOXICOLOGIE GENERALĂ ȘI PARTICULARITĂȚI FARMACOTOXICOLOGICE LA VÂRSTNICI)

Farmacotoxicologia este ramura Farmacologiei care studiază efectele adverse ale medicamentelor asupra organismului.

Efectele (reacțiile) adverse sunt "dăunătoare, nedorite, apărând la doze utilizate în mod normal" (OMS). Orice medicament are, pe lângă efectele favorabile, utile și efecte adverse. Acestea din urmă reprezintă o adevărată "patologie medicamentoasă".

Se cunosc mai multe tipuri de efecte adverse, deosebindu-se prin mecanismele intime implicate.

4.1. EFECTE SECUNDARE

Sunt consecințe directe sau indirecte ale acțiunilor farmacodinamice. De cele mai multe ori sunt inevitabile, tratamentul cu substanțele respective putând fi continuat, dacă intensitatea lor este suportabilă, de exemplu somnolența, după barbiturice sau neuroleptice, hiposalivația după anticolinergice.

4.2. EFECTE TOXICE

Sunt tulburări funcționale sau morfologice, diferite de efectele farmacodinamice, rezultând din acțiunea directă asupra țesuturilor, organelor și sistemelor de reglare. Se pot manifesta asupra oricărei componente a organismului, cu intensitate diferită, de la ușoară la foarte gravă, uneori fiind fatale. Mecanismul intim al multor efecte toxice nu este cunoscut și nu există explicații satisfăcătoare pentru afinitatea diverselor medicamente față de anumite țesuturi. Intensitatea și frecvența efectelor toxice sunt proporționale cu doza, fiind accentuate în caz de supradoze sau prin interacțiuni.

La nivelul pielii pot apărea erupții (acneiforme, eczematoase, morbiliforme, reacții buloase, necroliza epidermică, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, purpură).

Tulburările SNC pot fi de ordin neurologic (sindrom extrapiramidal, nevrite) sau psihic (sindrom depresiv, halucinații).

La nivelul aparatului digestiv se manifestă tulburări funcționale (grețuri, vărsături, diaree, colici) sau morfologice (ulcer).

Inima poate prezenta tulburări funcționale (tahicardie, dureri precordiale, aritmii) sau morfologice (leziuni degenerative).

La nivelul sângelui medicamentele pot produce anemie, leucopenie, agranulocitoză, trombopenie, hipo- sau hipercoagulabilitate, hemoliză, methemoglobinemie.

Ficatul poate prezenta citoliză, colestază, steatoză, granulomatoză, tezurismoză, hepatită cronică, adenom.

Toxicitatea renală se manifestă la nivelul celulelor glomerulare sau tubulare.

4.3. INTOLERANȚA

Este un răspuns anormal, cantitativ și calitativ, având la bază o enzimopatie (intoleranță congenitală) sau o sensibilizare (intoleranță dobândită).

4.3.1. Intoleranța congenitală

Se datorește lipsei sau structurii anormale a unei enzime, deficiențe transmise ereditar. În funcție de gradul deficitului enzimatic, o enzimopatie poate fi manifestă sau latentă.

Efectele anormale produse de unele medicamente pot servi ca indici pentru detectarea enzimopatiilor. Corelațiile respective fac obiectul de studiu al farmacogeneticii.

Printre enzimopatiile bine studiate menționăm deficitul în glucoza-6-fosfatdehidrogenază (G-6-PD), deficiența în catalază, deficiența în pseudocolinesterază, în acetiltransferază, în glucuroniltransferază.

4.3.2. Intoleranța dobândită

Are la bază un mecanism alergic. Majoritatea medicamentelor alergizante acționează ca haptene.

4.4. TOLERANȚA

Reprezintă o sensibilitate redusă sau absența sensibilității față de un medicament.

4.4.1. Toleranța dobândită sau obișnuită

Constă în diminuarea treptată a unor efecte ale unui medicament, în urma administrării

repetate. Este un fenomen reversibil, dispărând după oprirea administrării. Instalarea obișnuinței determină necesitatea administrării de doze din ce în ce mai mari pentru a obține același efect, aceasta favorizând apariția altor efecte adverse.

Mecanismul toleranței dobândite are la bază, cel mai adesea, inducția enzimatică sau diminuarea sensibilității substratului.

4.5. FARMACODEPENDENȚA (TOXICOMANIA)

Este o stare psihică, uneori și fizică, caracterizată prin modificări de comportament și alte fenomene, exprimând nevoia de a lua continuu sau periodic o anumită substanță, pentru a resimți efectele sale psihice și/sau a evita suferințele produse de întreruperea administrării sale.

Se cunoaște dependența psihică și cea fizică.

Dependența psihică constă într-o stare mentală particulară, cu necesitatea imperioasă a utilizării unei substanțe, procurată prin orice mijloace, în ciuda argumentelor care le aduc privind pericolele pentru sănătate, situația familială și socială, riscurile pentru obținerea drogului.

Dependența fizică este o stare patologică cauzată de utilizarea repetată a unei substanțe, care determină apariția unor simptome caracteristice și specifice, denumite sindrom de abinență, în cazul întreruperii administrării.

Substanțele capabile să producă dependență sunt:

- a) morfinomimetice (narcotice, opiacee);
- b) deprimante SNC, de tip barbiturice, nebarbiturice (glutetimida, metaqualonă), tranchilizante (clordiazepoxid, diazepam etc.);
- c) stimulante SNC, de tip amfetaminic și de tip cocaină;
- d) halucinogene, de tip indoli (LSD) și de tip mescalină;
- e) canabis, preparate naturale (hașiș, marijuana) și tetrahidrocanabinol;
- f) solvenți organici volatili (toluen, acetonă, xilen etc.).

În funcție de substanțele folosite, unii autori disting toxicomanii minore (barbiturice, tranchilizante) și majore (opiacee, LSD). Unii indivizi pot avea politoxicomanie.

4.6. EFECTELE ADVERSE ASUPRA PROCESULUI REPRODUCERII

Se manifestă în perioada de fertilitate. Dată fiind adresabilitatea acestei cărți, prezentarea capitolului respectiv nu este justificată.

4.7. EFECTE CANCERIGENE

Unele substanțe chimice au capacitatea de a determina apariția de celule maligne: hidrocarburi policiclice din gudronul de cărbune și fumul de țigară, amine aromatice,

azocoloranți, nitrozoamine, substanțe alkilante, aflatoxine (produse de ciuperca *Aspergillus flavus*, care parazitează unele produse vegetale).

4.8. EFECTE MUTAGENE

Sunt alterări ale mesajului genetic, cu apariția de configurații anormale. Sunt cunoscute ca mutagene citostatice alkilante toxice ale fusului (colchicina, podofilotoxina), fungicide.

4.9. PARTICULARITĂȚI FARMACOTOXICOLOGICE LA VÂRSTNICI

În diferite studii se apreciază că între 1,8-20% din internările în serviciile de geriatrie sunt determinate de efecte adverse la medicamente. În mod curent sunt incriminate diureticele, psihotropicele, glicozizii digitali, antiinflamatoarele, antiparkinsonienele, sedativele și hipnoticele, antiemeticele, anticolinergicele.

Efectele adverse ale medicamentelor sunt mai frecvente și mai accentuate la bătrâni în comparație cu alte vârste.

După unii autori, incidența la vârstnici, ar fi de două ori mai mare. Ele se manifestă frecvent în mod vag și nespecific. Nu rareori este vorba de simptome comune cu cele ale multor suferințe ale vârstnicilor, sau ca tulburări de debut ale unor boli mai grave, al căror tablou clinic se conturează în timp, evoluția fiind accelerată de medicamente. Unele din aceste medicamente și simptome sunt menționate în tabelul nr.26.

În numeroase cazuri apariția efectelor adverse agravează evoluția anterioară. Deseori, chiar și pentru efecte adverse ușoare, unii bolnavi renunță la întregul tratament prescris.

Cele mai multe reacții adverse semnalate la bătrâni sunt comune cu cele cunoscute și pentru alte vârste.

Totuși, la vârstnici, apar cu o frecvență mai mare stări confuzionale, constipația, hipotensiunea ortostatică, căderile, stările depresive, retenția sau incontinența urinară. Unele dintre aceste efecte pot fi prevăzute dacă se iau în considerare datele de farmacocinetică și modificările de reactivitate caracteristice la vârstnici.

Reacțiile alergice produse de substanțe antimicrobiene la vârstnici sunt în general ușor de diagnosticat. Există însă unele cazuri când aceste reacții sunt însoțite de febră (medicamentoasă), ceea ce complică situația.

4.9.1. Cauzele efectelor adverse la bătrâni

Printre cauzele favorizante ale efectelor adverse la vârstnici trebuie menționate modificările de ordin farmacocinetic, cele privind sensibilitatea receptorilor și, mai ales, scăderea eficienței mecanismelor homeostatice, ceea ce determină diminuarea capacității

Tabelul nr.26

Exemple de reacții adverse ale medicamentelor la vârstnici (OMS, 1987) (modificat)

Astenie	Amețeli	Confuzie	Hipotensiune ortostatică	Inconinență de urină	Constipație	Depresie	Sindrom parkinsonian
Hipnotice	Hipnotice	Hipnotice	Clonidine	Diuretice	Codeina	Reserpina	Neuroleptice
Tranchilizante	Tranchilizante	Tranchilizante	Metildopa	Hipnotice	Analgezice-opioide	Metildopa	Metildopa
Neuroleptice	Neuroleptice	Neuroleptice	Reserpina	Tranchilizante	Diuretice	Beta-adrenolitice	Reserpina
Antidepresive	Antidepresive	Antidepresive	Guanetidina	Neuroleptice	Anticolinergice	Tranchilizante	Metoclopramid
Antihistaminice	Antihistaminice	Anticolinergice	Beta-adrenolitice	Prazosin	Disopiramida	Levodopa	
Anticonvulsivante	Carbamozepina	AINS	Prazosin	Beta-adrenolitice	Verapamil	Corticosteroizi	
Levodopa	Fenitoina	Levodopa	Hidralazina	Litiul	Nifedipina	Neuroleptice	
Antihipertensive	Fenobarbital	Bromocriptina	Nifedipina				
Diuretice	Nitroglicerina	Antidiabetice	Verapamil		Antidepresive		
Blocanți de calciu		Corticosteroizi	Tildiazem				
		Digitalice	Diuretice				
		Anticonvulsivante	Captopril				
		Antihistaminice H ₂	Hipnotice				
			Nitriți				
			Tranchilizante				
			Antidepresive				
			Neuroleptice				
			Levodopa				
			Bromocriptina				

acestora de a compensa unele efecte ale medicamentelor, trecându-se, mai frecvent decât la tineri, din zona efectelor farmacodinamice, favorabile și utile, în cea a efectelor farmacotoxicologice (în mod curent secundare și/sau toxice), nefavorabile și dăunătoare.

Această trecere este evident mai ușoară și deci consecințele mai serioase la medicamentele cu o margine de siguranță îngustă, de exemplu glicozizii digitali, anticonvulsionante.

O cauză importantă a frecvenței și gravității mai mari a efectelor la vârstnici o constituie lipsa complianței.

La aceste cauze mai trebuie adăugate unele erori în prescriere și asocierile mai multor medicamente.

a) Modificările farmacocinetice la vârstnici.

În capitolul 1.4. au fost analizate etapele farmacocinetice și particularitățile la vârstnici. S-a demonstrat că toate etapele farmacocinetice pot prezenta modificări la organisme în vârstă, cele mai importante interesând biotransformările și eliminarea.

b) Modificarea sensibilității receptorilor și a organismului, în general.

Se atribuie organismului vârstnicilor o diminuare a sensibilității baroreceptorilor cu consecințe asupra reglării complexe a tensiunii arteriale. Din această cauză, majoritatea medicamentelor care scad tensiunea pot determina ușor hipotensiune ortostatică.

Printre acestea se includ, în primul rând, unele antihipertensive, de exemplu guanetidina (care trebuie administrată cu prudență sau exclusă la vârstnici), diureticele tiazidice.

Alături de cele de mai sus, trebuie avute în vedere medicamente din alte grupe terapeutice, care pot produce hipotensiune ortostatică, de exemplu neurolepticele fenotiazinice, antidepresivele triciclice, IMAO, antihistaminicele H_1 .

Tabelul nr.27

Medicamente care produc efecte adverse grave la vârstnici, fiind recomandate a fi evitate (OMS, 1987)

Medicament	Efecte adverse
Barbiturice	Confuzie
Betanidina	Hipotensiune ortostatică severă
Carbenoxolon	Edeme, hipokaliemie, insuficiență cardiacă congestivă
Clorpropamida	Hipoglicemie, intoleranță la alcool, edeme
Debrisoquina	Hipotensiune ortostatică
Fenilbutazona	Anemie aplastică
Guanetidina	Hipotensiune ortostatică
Litiu	Incontinență urinară, deshidratare
Nitrofurantoina	Neuropatie periferică, infiltrat pulmonar
Pentazocina	Confuzie

Organismul vârstnicilor prezintă o sensibilitate particulară față de anumite medicamente, care determină efecte adverse grave. Unele dintre aceste medicamente se recomandă a fi evitate la persoanele vârstnice (tabelul nr.27). Altele trebuie administrate cu prudență sporită (tabelul nr.28).

Tabelul nr.28

Medicamente care trebuie administrate cu prudență sporită la vârstnici (OMS, 1987)

Medicament	Efecte adverse
Acid etacrinic	Surditate
Acid mefenamic	Diaree
Anticolinergice cu efecte centrale	Halucinații vizuale și auditive
Clorpromazina	Hipotensiune ortostatică, hipotermie
Disopiramida	Retenție urinară, constipație
Estrogeni	Edeme, insuficiență cardiacă congestivă
Glicozizi cardiotonici	Tulburări de comportament, dureri abdominale, astenie, anorexie, scăderea ponderală, aritmii
Izoniazida	Hepatotoxicitate
Metildopa	Somnolență, depresiune

c) Scăderea eficienței mecanismelor homeostatice.

Este cunoscută posibilitatea influențării homeostaziei termice, de asemenea diminuată la vârstnici. Medicamentele care o pot influența sunt uneori cauză de hipotermie. În această categorie intră frecvent neurolepticele fenotiazinice (cu efect hipotermizant constant, la toate organismele, indiferent de vârstă).

Alături de ele pot fi citate alte medicamente cu acțiune asupra SNC, de exemplu barbituricele, benzodiazepinele, antidepressivele triciclice, analgezicele opioide.

d) Afecțiuni favorizate de vârstă.

În afară de cauzele deja menționate, se poate accepta că frecvența și gravitatea efectelor adverse ale medicamentelor sunt mai mari la vârstnici datorită, uneori, asocierii procesului de îmbătrânire cu unele afecțiuni favorizate de acesta. Nu rareori vârstnicii cumulează o polipatologie care influențează toate aspectele privind relația organism-medicament, deci farmacocinetica, farmacodinamia, farmacotoxicologia. Printre tulburările frecvente la vârstnici trebuie avute în vedere cele interesând starea de nutriție, anemia, disfuncțiile hepatice, renale, cardio-vasculare, modificări degenerative vasculare etc.

Problema este amplificată de faptul că persoanele respective sunt tratate frecvent cu

asocieri de medicamente, rezultând cele mai diverse interacțiuni, uneori cunoscute, adesea ignorate.

e) Noncomplanța.

Nu rareori efectele adverse la vârstnici sunt favorizate de noncomplanță. Se întâlnesc erori de posologie, datorate, fie uitării, de către bolnavi, a faptului dacă au luat sau nu medicamentele și a modului de utilizare recomandat, fie confuziilor, omisiunilor etc.

f) Relația efecte adverse-medicamente.

Uneori efectele adverse ale medicamentelor sau agravarea anumitor suferințe în timpul tratamentului sunt atribuite de medici altor factori etiologici. Pentru a evita astfel de erori este necesar a gândi întotdeauna și la această posibilitate și a încerca lămurirea situației, făcând investigații privind numărul, felul și dozele de medicamente utilizate în perioada respectivă, existența unei legături, în timp, între administrarea medicamentelor și apariția efectelor adverse. Se va proceda la întreruperea administrării produsului suspectat, sau, după caz, la reducerea dozei și urmărirea evoluției. Dacă simptomele se atenuează, sau dispar, se poate face corelația cauză-efect și, fără a periclita starea bolnavului, se poate încerca confirmarea supoziției prin reluarea tratamentului inițial. Când intensitatea efectelor adverse sau starea bolnavului nu permit acest lucru se schimbă medicamentul. În unele cazuri, reducerea dozei inițiale sau oprirea tratamentului sunt urmate de agravarea evoluției, ceea ce impune înlocuirea produsului respectiv cu un alt tratament, adecvat.

g) Asocierea medicamentelor.

Se știe că, în general, incidența efectelor adverse ale medicamentelor crește direct proporțional cu numărul substanțelor administrate concomitent și cu durata tratamentului. Studii clinice au arătat că această incidență, care este de 10% pentru un singur medicament, crește la 100% când se asociază mai multe de 6-7 medicamente. Importantă este mai ales asocierea unor medicamente care produc aceleași tipuri de efecte adverse.

4.9.2. Timpul de apariție a efectelor adverse

Timpul de apariție a efectelor adverse este diferit în funcție de substanțe. La majoritatea medicamentelor ele apar de la primele doze, în primele zile. Uneori intervalul este mai mare, ajungând la 1-2 săptămâni de tratament cu dozele inițiale, sau manifestându-se la creșterea dozelor. Rareori efectele adverse apar după un timp mai lung de administrare regulată. De exemplu neurolepticele pot produce diskinezii sau dislepsi (crize de contracturi musculare regionale) din primele zile, acatizie în primele două luni de tratament și diskinezie tardivă după luni sau ani de administrare de doze mari. După 4-5 ani de tratament cu citostatice pot apărea tumori secundare (leucoze, cancer cutanat, bronșic, al vezicii urinare).

4.9.3. Tulburări datorate opririi administrării unui medicament

Sunt cunoscute tulburări datorate opririi bruște a administrării unor medicamente după un tratament prelungit. Se pot produce fie reparația simptomelor bolii tratate ("rebound", de exemplu în cazul corticoterapiei), fie tulburări fără legătură cu suferințele tratate (sindromul de abstință, de exemplu în cazul analgezicelor opioide, a unor tranchilizante). Legătura directă cauză-efect, în aceste cazuri poate fi confirmată prin dispariția tulburărilor la reluarea administrării medicamentului incriminat. Uneori reluarea este imposibilă, de exemplu când întreruperea a fost dictată de efecte adverse grave. Altcori reluarea administrării poate produce efecte adverse foarte intense. De aceea se impune multă atenție în astfel de cazuri.

5. FARMACOGRAFIA GERONTOLOGICĂ (NOȚIUNI DE FARMACOGRAFIE GENERALĂ ȘI PARTICULARITĂȚI FARMACOGRAFICE LA VÂRSTNICI)

Farmacografia este ramura farmacologiei care cuprinde cunoștințele privind denumirea medicamentelor, formele lor farmaceutice (forme medicamentoase), modul de prescriere a acestora, reglementările oficiale ale prescrierii și eliberării medicamentelor.

5.1. DENUMIREA MEDICAMENTELOR

5.1.1. Pentru substanțe medicamentoase

Se folosesc mai multe denumiri.

a) Denumirea chimică indică componentele structurale și (când este cazul) pozițiile lor în moleculă.

b) Denumirea comună internațională (DCI), sau denumirea generică (INN - international nonproprietary name), recomandată de Organizația Mondială a Sănătății.

c) Denumirea oficială, înscrisă în farmacopee, recunoscută ca oficială în țara respectivă. Adesea este aceeași cu DCI.

5.1.2. Pentru produsele industriale

Se folosesc două modalități.

a) Denumirile generice.

b) Denumirile comerciale sau "înregistrate", indicate cu semnul "R".

5.2. FORME FARMACEUTICE (MEDICAMENTOASE)

Se clasifică după mai multe criterii.

a) După calea de administrare.

Se folosesc preparate pentru administrare internă (calea orală și perlinguală), pentru

administrare externă (calea rectală, conjunctivală, cutanată), pentru administrare parentorală (injectarea subcutanată, intramusculară, intravenoasă).

b) După numărul substanțelor active.

Există preparate simple, cu o singură substanță medicamentoasă și preparate compuse, cu două sau mai multe substanțe active.

c) După starea fizică.

Sunt forme farmaceutice solide, semisolide, lichide.

5.2.1. Forme farmaceutice solide

a) Pulberi.

Sunt preparate solide, conținând una sau mai multe substanțe, cu un grad de diviziune determinat și aspect uniform. Se administrează intern sau extern.

b) Capsule.

Sunt învelișuri rigide sau elastice, de forme diferite, preparate din amidon (capsule amilacee, buline) sau gelatină (capsule gelatinoase, perle, capsule operculate), în care se introduc pulberi, granule, paste sau lichide în doze unitare.

c) Comprimate.

Sunt preparate farmaceutice solide de forme diferite (discuri, cilindri plați, elipsoidale), obținute prin presarea substanțelor medicamentoase, cu mașini speciale. Categorii speciale de comprimate sunt cele acoperite cu un film protector (comprimate filmate), comprimate efervescente (care se administrează după dizolvare în apă sau alte lichide), comprimate sublinguale (care se păstrează în gură pentru a permite absorbția prin mucoasa bucală), comprimate cu acțiune prelungită, depôt sau retard (care se înghit întregi), comprimate vaginale.

d) Drajeuri.

Sunt preparate farmaceutice solide, cu forme diferite (discuri, cilindri etc), obținute prin acoperirea comprimatelor cu un înveliș alb sau colorat, pentru a le conferi protecția față de factori de mediu și/sau a masca gustul și mirosul. Învelișul poate fi solubil în apă, în mediul acid (drajeuri gastro-solubile) sau în mediul intestinal (drajeuri enterosolubile).

e) Supozitoare.

Sunt preparate de consistență solidă, de forme diferite, obținute din substanțe active încorporate într-un excipient care se topește la temperatura corpului și destinate a fi administrate pe cale rectală (supozitoare rectale), vaginală (supozitoare vaginale, ovule, globule), uretrală (supozitoare uretrale, bujiuri).

f) Specii (ceaiuri).

Sunt amestecuri de plante sau părți de plante, uscate, fragmentate și servesc la prepararea de soluții extractive apoase (ceaiuri) sau alcoolice (tincturi).

5.2.2. Forme farmaceutice semisolide

a) Unguente.

Sunt preparate farmaceutice de consistență semisolidă, conținând una sau mai multe substanțe active înglobate într-un excipient (bază de unguent), destinate administrării externe (pe piele sau mucoase). Dispersia substanțelor active poate fi moleculară sau mecanică, realizându-se unguente-soluții, unguente-emulsii, unguente-suspensii.

b) Geluri.

Sunt dispersii coloidale obținute din produși naturali, de sinteză sau de semisinteză. Sunt mase coerente, solide sau semisolide, formate din două faze continui (faza dispersată și mediul de dispersie), în stări de agregare diferite, care se întrepătrund. Se folosesc ca agenți de umectare, de dispersie (emulgatori), de solubilizare, de absorbție, corectori de gust. Se administrează fie extern (cel mai frecvent), fie intern.

5.2.3. Forme farmaceutice lichide

a) Ape aromatice.

Se obțin prin dizolvarea uleiurilor volatile în apă sau prin distilare. Se utilizează ca atare sau ca vehicule pentru alte preparate.

b) Colire.

Sunt preparate sterile, soluții, emulsii, suspensii, utilizate în tratamentul și diagnosticul afecțiunilor conjunctivei și globului ocular.

c) Emulsii pentru uz intern.

Sunt formate dintr-un sistem dispers de două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul emulgatorilor.

d) Extracte.

Se obțin prin concentrarea soluțiilor extractive până la concentrația sau consistența indicată. Se folosesc extracte fluide (lichide), extracte moi (vâscoase, *spissum*, cu cel mult 20% umiditate), extracte uscate (pulverizabile, *siccum*, cu cel mult 5% umiditate).

e) Limonade.

Sunt soluții apoase de acizi anorganici (acid clorhidric, acid fosforic), acizi organici (acid citric) sau săruri (citratur de magneziu-limonada Rogé), moderat îndulcite sau aromatizate.

f) Linimente.

Sunt soluții, emulsii, suspensii sau geluri, conținând alcool, săpun, uleiuri grase, uleiuri eterice, amoniac etc., administrate prin aplicarea locală pe piele.

g) Medicamente injectabile (injectiones).

Sunt soluții, emulsii, suspensii sau pulberi sterile, divizate în fiole (de 1-20 cc) sau în flacoane și destinate administrării parenterale. Ele conțin substanțe pure și sunt lipsite de microorganisme sau substanțe pirogene.

h) Mucilagii.

Sunt preparate lichide, vâscoase, care conțin gume, substanțe mucilaginoase naturale sau substanțe macromoleculare de sinteză, dispersate coloidal în apă.

i) **Perfuzii (infundibilia).**

Sunt soluții apoase, rareori emulsii, sterile, care se administrează intravenos în cantități de la 100 ml până la câțiva litri, cu ajutorul dispozitivelor de perfuzie. Durata administrării este cuprinsă între 20-30 minute și câteva ore sau zile. Ele trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie, cu pH apropiat de neutralitate.

La administrarea perfuziilor trebuie să se aibă în vedere două probleme importante: incompatibilități ale substanțelor asociate în perfuzii; riscul apariției tromboflebitei și septicemiei.

j) **Picături pentru nas (rhinoguttae).**

Sunt soluții apoase sau uleioase, emulsii sau suspensii, destinate tratamentului afecțiunilor mucoasei nazale.

k) **Picături pentru urechi (otoguttae).**

Sunt soluții, emulsii sau suspensii destinate tratamentului bolilor de urechi.

l) **Poțiuni.**

Sunt preparate medicamentoase care conțin substanțe active, corectiv (sirop) și vehicul. Se administrează oral.

m) **Siropuri.**

Sunt preparate lichide, dense, conținând o mare cantitate de zahăr și fiind administrate intern, ca atare sau în poțiuni.

n) **Soluții.**

Sunt preparate lichide care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenți. Se folosesc ca atare sau la prepararea altor forme farmaceutice. Se administrează intern sau extern.

o) **Soluții extractive apoase.**

Se obțin din produse vegetale și apă. În funcție de extracție se folosesc: infuzia, decoctia, macerarea.

p) **Suspensii.**

Conțin substanțe solide insolubile, dispersate în apă sau ulei. Se agită înainte de întrebuințare.

r) **Tincturi.**

Se obțin prin extragerea în alcool de diferite concentrații (sau în amestec alcool-eter) a substanțelor active din produsele vegetale.

5.3. PRESCRIȚIA (REȚETA) MEDICALĂ.

După ce a stabilit diagnosticul medicul dă bolnavului indicațiile de tratament sub forma unei prescripții, în care sunt cuprinse:

- a) date referitoare la bolnav (nume, adresa, ocupația, diagnosticul);

- b) ordonanța sau rețeta propriu-zisă, cuprinzând medicamentele recomandate;
- c) prescripții dietetice, igienice;
- d) data eliberării prescripției, semnătura și parafa medicului.

Rețeta are patru părți:

- a) superscripția (invocația), însemnată cu Rp.;
- b) inscripția, cuprinzând medicația sub diferite forme, menționate în capitolul 5.2.;
- c) subscripția, având indicații sumare despre modul de preparare, forma farmaceutică, numărul dozelor, felul ambalajului;
- d) instrucția, cuprinzând indicații pentru bolnav, privitoare la modul de utilizare.

5.4. REGLEMENTĂRI PRIVIND PRESCRIEREA ȘI ELIBERAREA MEDICAMENTELOR

5.4.1. Eliberarea medicamentelor din farmacii

Farmacile nu pot deține și elibera decât medicamente autorizate și înregistrate de Ministerul Sănătății și cuprinse în Nomenclatorul oficial al acestuia.

În funcție de modul de eliberare, medicamentele se împart în două categorii:

- a) Medicamente etice, care se găsesc numai în farmacii și se eliberează numai pe baza unei prescripții medicale.
- b) Medicamente OTC (over the counter), care se găsesc în farmacii și drogherii și se eliberează la cererea bolnavilor, fără prescripție medicală.

5.4.2. Regimul produselor și substanțelor stupefiante

Produsele și substanțele stupefiante pot fi folosite în scop medical numai pe baza prescripțiilor medicilor, făcute pe formulare speciale, cu timbru sec și cu o evidență strictă privind bolnavii tratați și produsele recomandate.

5.5. CĂI ȘI METODE DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR

În funcție de calea de administrare, medicamentele se absorb la nivelul anumitor membrane biologice. Pentru scopuri terapeutice se aleg forme farmaceutice adecvate căii de administrare (tabelul nr.29).

În alegerea căilor de administrare se au în vedere avantajele oferite de acestea, limitele și precauțiile necesare (tabelul nr.30).

Tabelul nr.29

Căi și metode de administrare a medicamentelor
(Bowman, Rand, 1980)

Calea de administrare	Membrana absorbantă	Preparate farmaceutice
Orală	Mucoasele tubului digestiv	Soluții, suspensii, Pulberi, tablete, capsule
Sublinguală	Mucoasa bucală	Tablete
Rectală	Mucoasa rectală	Supozitoare, unguente
Colonul	Mucoasa colonului	Clisme
Uretrală	Mucoasa uretrală	Bujii
Vaginală	Mucoasa vaginală	Ovule, tablete
Nazală	Mucoasa nazală	Soluții, aerosoli
Inhalatorie	Mucoasa aparatului respirator Epiteliul alveolar	Aerosoli, inhalatii, Gaze, vapori
Conjunctivală	Mucoasa conjunctivală	Soluții, unguente, lamele
Cutanată	Epiteliul cutanat	Unguente, loțiuni, creme, linimente, paste, pulberi
Parentorală subcutanat intramuscular intravenos intraarticular	Endoteliul capilarelor și limfaticelor	Soluții, suspensii, implante solide
		Soluții

Tabelul nr.30

Caracteristici ale unor căi de administrare a medicamentelor
(Goodman Gilman, Goodman, Gilman, 1980).

Calca de administrare	Absorbția	Utilitatea	Limite și precauții
Intravenos	Absorbția evitată. Efect imediat potențial.	Pentru urgențe Permite controlul dozelor. Pentru volume mari și substanțe iritante (diluante).	Risc crescut de reacții adverse. Injectare lentă. Nu se injectează soluții uleioase și substanțe insolubile.
Subcutanat	Absorbție promptă a sol. apoase. Absorbție lentă și prelungită pentru preparate depôt.	Potrivită pentru suspensii și implantări de paletă solide.	Nepotrivită pentru volume mari. Posibil durere și necroză cu substanțe iritante.
Intramuscular	Absorbție promptă pt. sol. apoase. Absorbție lentă și prelungită pentru preparate depôt.	Potrivită pentru volume mari, vehicul uleios, unele substanțe iritante.	Exclusă în timpul terapiei anticoagulante. Poate influența unele teste de laborator (de exemplu CPK).
Orală	Variabilă. Dependentă de numeroși factori (a se vedea textul cap. 1.4.1.b)	Cea mai avantajoasă și economică. De obicei cea mai sigură.	Necesită cooperarea bolnavului. Absorbția potențial neregulată și incompletă pentru medicamente puțin solubile, slab absorbabile, nestabile.

Pentru medicamentele administrate oral este important a se stabili relația dintre momentul administrării și mese, cât și perioada din nictemer recomandată și alte aspecte (tabelul nr.31).

Tabelul nr.31.

*Timpul și condițiile optime de administrare a medicamentelor
(Shore, 1971 completat)*

Grupa I

**Medicamente administrate dimineța,
cu cel puțin 30 de minute înainte de masă**

Pansamente gastrice
Coleretice
Colecistochinetice
Hepatoprotectoare
Purgative salin
Antihelmintice
Saluretice (oral)

Grupa a-II-a

**Medicamente administrate pe stomacul gol
(o oră înainte sau 3 ore după masă)**

Ampicilina	Eritromicina bază
Analeptice	Fenmetrazina
Analgezice	Hormoni
Anticonvulsivante	Lincomicina
Anticoagulante	Penicilamina
Antianemice	Penicilina V
Antihistaminice	Pentaeritroltetranitrat
Antimicrobiene	Rifampicina
Antiparkinsoniene	Sedative
Antitusive	Tetraciline (exceptând doxiciclina)
Bronhodilatatoare	Tranchilizante
Cloxacilina	Vasodilatatoare
Dipiridamol	Vitamine

Grupa a-III-a

Medicamente administrate cu 20-45 minute înainte de masă

Anorexigene (30-45 minute)
Antispastice (20-30 minute)
Atropină pentru efecte digestive
Clidinium
Clordiazepoxid
Fenobarbital
Preparate de beladonă
Propantelină

Stimulatoarele secreției gastrice (tincturi amare) (15-20 minute, în puțină apă)
Sulfamide hipoglicemizante

Grupa a-IV-a

Medicamente administrate în timpul mesei sau imediat după masă, cu alimente (inclusiv cu lapte)

Acid acetilosalicilic	Izoniazidă
Acid p-aminosalicilic	Levodopa
Acid nalidixic	Metronidazol
Acid clorhidric	Nitrofurantoin
Aminofilină	Pepsină
Antiinflamatoare	Potasiu (clorură, citrat, gluconat, tratat, bicarbonat)
Biguanide	
Bromocriptină	Prednison
Clorpromazină	Prednisolon
Clorpropamidă	Prociclidină
Digitalice orale	Propranolol
Fenformin	Reserpină
Fenilbutazonă	Salazopirină
Fier (fumarat, gluconat, fosfogluconat, succinat, sulfat)	Sulfonpirazonă
Griseofulvină	Teofilină
Hidroclorotiazidă	Tolbutamidă
Hidrocortizon	Triamteren
Indometacină	Trihexifenidil

Grupa a-V-a

Medicamente administrate la 30 minute - 2 ore după masă

Antiacide	Colecistochinetice
Coleretice	Hipocolesterolemizante (1 1/2-2 ore)

N.B. Antiacidele nu se administrează imediat după masă pentru a nu jena digestia gastrică. Timpul administrării va fi reglat în funcție de orarul durerilor.

Grupa a-VI-a

Medicamente care se administrează seara, înainte de culcare

Hipnotice
Laxative
Bronhodilatatoare

Grupa a-VII-a

Medicamente administrate cu un volum suficient de apă
(minimum 250 ml)

Sulfamide antimicrobiene cu efect scurt
Produse vegetale
Mucilagii

Grupa a-VIII-a

Medicamente care nu se administrează asociate cu lapte sau
produse lactate

Bisacodil (mediul alcalin dizolvă drajeurile enterosolubile rezultând iritație gastrică)
Clorură de potasiu (soluție, comprimate)
Tetraciline și derivați, exceptând doxiciclina (formează complexe greu adsorbabile)

Grupa a-IX-a

Medicamente care nu se asociază cu sucuri de fructe
(mediul acid accelerează biotransformarea)

Ampicilină
Cloxacilină
Eritromicina bază

Grupa a-X-a

Medicamente care nu se asociază cu antiacide

Barbiturice
Bisacodil
Fier (fumarat, gluconat, lactat, sulfat, succinat)
Salicilați
Tetraciline

Grupa a-XI-a

Medicamente care nu se asociază cu ulei de parafină

Diocilsulfosuccinat
Vitamine liposolubile
Polivitamine

5.6. ASPECTE PARTICULARE PRIVIND ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR LA VÂRSTNICI

După stabilirea diagnosticului se pune întrebarea dacă este necesar un tratament medicamentos.

În cazul unui răspuns afirmativ se vor prescrie numai medicamente reprezentative pentru fiecare grupă farmacologică și care sunt bine cunoscute de medicul care le recomandă, în ce privește efectele la vârstnici. Știind că organismul vârstnic reacționează adesea la medicamente în mod diferit de cel al tinerilor, farmacoterapia trebuie adaptată fiecărei persoane și vârstei sale.

Se va avea în vedere că anumite medicamente nu se prescriu la această categorie de populație. Se vor prescrie cu mare atenție medicamentele cu risc mare (anticoagulantele, hipotensive). Este benefică reținerea în prescrierea medicamentelor neobligatorii și a celor insuficient cunoscute.

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cele mai importante considerente, care trebuie cunoscute și aplicate pentru a asigura obținerea beneficiului maxim cu riscuri minime.

5.6.1. Calea orală

Este cea mai frecvent utilizată, datorită avantajelor evidente pe care le oferă.

Se folosesc mai multe forme farmaceutice: comprimate, capsule, drajeuri, pulberi, soluții (dozate în picături sau în măsuri convenționale-lingurița, lingura), suspensii.

Printre situațiile deosebite, care trebuie avute în vedere, este greutatea, uneori imposibilitatea unor vârstnici de a-și administra singuri medicamentele. Este cazul celor cu tulburări psihice, cu modificări grave ale vederii, a celor care nu pot înghiți formele farmaceutice solide (comprimate, drajeuri, capsule), sau nu pot manipula ambalaje complicate din cauza unor tulburări artrozice-artrite.

Pentru persoanele care nu au abilitatea psiho-motorie suficientă trebuie recomandate medicamente ambalate în flacoane suficient de mari, cu deschidere largă, pentru a favoriza scoaterea comprimatelor sau capsulelor și cu un capac ușor de manevrat la deschidere și la închidere. Trebuie evitate flacoanele cu capac care se blochează, concepute pentru a nu fi deschise de copii, dar care sunt greu sau imposibil de deschis de către unii vârstnici. Se apreciază că circa o treime din vârstnici nu pot scoate medicamentele ambalate în blistere și mai mulți încă produc, cu această ocazie, fie spargerea comprimatelor fie scăparea lor dintre degete.

Dificultăți pentru vârstnici prezintă și ambalajele pe care sunt inscripționate data (și uneori ora) administrării.

Când nu există recomandări exprese privind păstrarea medicamentelor la adăpost de lumină se recomandă ca ambalarea să se facă în flacoane transparente, pentru ca bolnavii în vârstă să aibă un indiciu în plus privind identificarea conținutului.

5.6.2. Aspecte privind forma farmaceutică

În general, comprimatele au aderență mai mică la mucoase (bucală, esofagiană) decât capsulele gelatinoase. Viteza tranzitului comprimatelor este mai bună dacă acestea sunt mai mici, cu densitate mai mare și de formă ovală (în comparație cu forma rotundă). Pentru ameliorarea tranzitului este recomandabil ca bolnavii să înghită comprimatele având poziția ortostatică sau șezând și să folosească cel puțin 100 ml apă sau alt lichid.

Comprimatele sau drajeurile prea mari nu pot fi înghițite de persoane cu hiposalivație, cu suferințe bulbare sau pseudobulbare. Comprimatele prea mici prezintă dificultăți pentru cei cu tulburări de vedere sau cu artroza mâinilor.

Întârzierea înghițirii unui comprimat cu acțiune locală sau diminuarea tranzitului esofagian pot produce iritații locale ale mucoasei bucale (până la stomatită aftoasă) sau esofagiene. Printre medicamentele care pot produce aceste dezagregări sunt cunoscute antiinflamatoarele nesteroidiene, anticolinergicele, sărurile de potasiu.

Când se prescriu anumite forme farmaceutice la vârstnici trebuie să se facă și recomandările necesare unei utilizări corecte. De exemplu, se va preciza obligativitatea înghițirii capsulelor gelatinoase întregi (nu golirea lor și folosirea exclusivă a pulberii pe care o conțin), sau se va indica în mod expres ca un comprimat efervescent să fie dizolvat în apă (specificând cantitatea) și să nu fie înghițit întreg.

Pentru bolnavii vârstnici care înghit cu dificultate formele farmaceutice solide, se recurge la preparate lichide (soluții, siropuri, suspensii). Acestea pot fi administrate ca atare sau amestecate în ceai, supă etc., ultima modalitate fiind recomandată mai ales în cazuri când se refuză sau se ridică obstacole în acceptarea unui tratament.

Folosirea preparatelor lichide orale la vârstnici ridică problema exactității dozei administrate, ținând seama că aceasta se face cu măsuri aproximative (linguriță, lingură) și că unii bolnavi au tulburări de vedere, tremurături și artroze ale mâinilor. Un oarecare beneficiu poate fi oferit de flacoane cu dopuri gradate.

5.6.3. Doza

La vârstnici, la fel ca și la copii și mai mult decât la adulți, posologia trebuie strict individualizată.

Așa cum s-a arătat în capitolele de farmacocinetică, farmacodinamie și farmacotoxicologie, în general, dozele administrate la vârstnici trebuie să fie mai mici în comparație cu adulții. În principiu, se aleg dozele eficace cele mai mici și pentru o durată de administrare cât mai mică. Se va analiza atent, la prescrierea fiecărui medicament, raportul beneficiu-risc. În toate cazurile, ajustarea dozelor medicamentelor la vârstnici trebuie să urmărească evitarea efectelor adverse. Să nu se uite însă că alegerea unor doze prea mici poate determina subdozări, deci ineficiență.

Mai ales pentru medicamentele mai vechi, pentru care nu există studii de farmacocinetică și farmacotoxicologie la vârstnici se recomandă începerea tratamentului

cu doze egale cu 1/2 sau 1/3 din doza pentru adulți, care pot fi crescute gradat, în funcție de efectele favorabile și cele adverse. Unii autori recomandă ca dozele inițiale să fie reduse cu 25% după 60 ani și cu 50% după 80 de ani, în comparație cu dozele adulților.

În ce privește dozele maxime ale medicamentelor la vârstnici, între 60-80 ani, se calculează înmulțind valorile cunoscute pentru adulți cu 0,8:

Doza la 60-80 ani = $0,8 \times$ doza pentru adult.

Pentru persoanele având vârsta între 80-90 ani se va aplica factorul de multiplicare 0,7:

Doza la 80-90 ani = $0,7 \times$ doza pentru adult.

Dozele recomandate pentru o administrare trebuie să fie conținute într-o formă farmaceutică unitară (comprimat, drajeu). Persoanele cu tulburări de vedere sau artroza mâinilor nu pot fracționa corect un comprimat în 1/2 sau 1/4.

Schemele terapeutice trebuie să fie mai simple. Se apreciază că, în general, ele nu trebuie să conțină mai mult de trei medicamente și să nu aibă mai mult de două prize zilnice.

5.6.4. Frecvența administrării. Complanța

Diminuarea performanțelor psiho-motorii, administrarea mai multor medicamente în aceeași perioadă, impun o grijă particulară pentru asigurarea unei bune complianțe la vârstnici.

Când este posibil se va prefera administrarea unui medicament în una sau două prize zilnice, folosind forme farmaceutice retard. Aceasta implică atenție pentru cazurile când se folosesc concomitent laxative, care accelerează tranzitul digestiv, sau pentru persoane cu întârzierea tranzitului, datorită unor cauze patologice sau asocierii cu medicamente inhibitoare ale peristaltismului.

Problema capătă aspecte importante când se recomandă mai multe medicamente, la intervale diferite. Mai complicată este situația bolnavilor care, în aceeași perioadă, au prescripții de medicamente de la mai mulți medici.

Acțiunea prelungită a unor medicamente se poate obține cu forme farmaceutice obișnuite, dacă substanțele active au anumite particularități farmacocinetice, privind biotransformarea sau eliminarea lor. Pentru astfel de substanțe se impune o atenție deosebită, cunoscând modificările metabolizării și eliminării, legate de vârstă. Riscul cumulării și apariției efectelor adverse este mai mare cu astfel de medicamente.

Se citează, de exemplu, cazul sulfonilureelor hipoglicemizante. Se știe că $T_{1/2}$ este, în medie, de 6 ore pentru tolbutamidă și 36 ore pentru clorpropamidă. La vârstnici se preferă două-trei administrări zilnice de tolbutamidă, decât clorpropamida, care produce mai frecvent hipoglicemie la această categorie de bolnavi. Pentru una sau două administrări zilnice sunt preferabile glibenclamid sau glipizid.

Sunt cunoscute unele medicamente care pot asigura efecte terapeutice satisfăcătoare

cu o singură administrare zilnică, la doze moderate. Este cazul neurolepticelor (tioridazina, clorpromazina) și a antidepresivelor triciclice, administrate de preferință seara, a propranololului și a altor beta-adrenolitice folosite ca antihipertensive.

Corticosteroizii, utilizați în anumite indicații terapeutice, pot fi administrați o singură dată pe zi sau la două zile (terapie intermitentă), dimineața. Pentru substanțele menționate, dacă necesitățile terapeutice impun doze mai mari, acestea trebuie repartizate în două sau trei prize.

Spre deosebire de exemplele precedente, levodopa (antiparkinsonian), având $T_{1/2}$ scurt (1-2 ore), trebuie administrat obligatoriu în mai multe prize zilnice (3-5), pentru a asigura compensarea motorie.

5.6.5. Calea parenterală

Prezintă avantajul absorbției totale a substanței active administrate și a unei compliance bune, bolnavul vârstnic nefiind obligat să urmărească personal momentul administrării.

Este recomandabil să se folosească calea intramusculară pentru substanțele bine tolerate. Cele foarte dureroase trebuie administrate numai dacă nu există alte soluții. În această categorie intră penicilina G, clorpromazina. În principiu, preparatele de fier intramusculare nu trebuie administrate la vârstnici. Dacă este necesară calea parenterală se vor face injecții intravenoase cu produse adecvate.

Când este posibil se vor folosi preparate injectabile cu resorbție lentă și/sau cu acțiune prelungită. Este cazul neurolepticelor retard. În astfel de situații trebuie supravegheată starea bolnavilor întrucât efectele adverse, atunci când apar, pot avea o evoluție diferită de a preparatelor obișnuite.

5.6.6. Calea intrarectală

Pentru acțiune sistemică, oferă posibilitatea absorbției rapide, cu latență scurtă și cu ocolirea ficatului, deci a biotransformărilor proprii primului pasaj hepatic, inevitabile după administrarea orală. Calea intrarectală este preferabilă când se urmărește o acțiune rapidă, la bolnavi cu mușchii fesieni sau ai coapsei cu masă redusă, la cei cu grețuri sau dureri intense. Pe cale intrarectală se administrează curent antispastice, analgezice, antiinflamatoare.

5.6.7. Calea respiratorie

Formele cele mai mult folosite în prezent sunt aerosolii. În mod curent se utilizează medicamentele condiționate în flacoane presurizate.

Acestea prezintă dezavantajul, pentru unii vârstnici, că nu au abilitatea de a manipula corect valva flaconului și nu-și pot sincroniza manevra respectivă cu respirația.

O alternativă la aceste situații o oferă aerosolii obținuți prin nebulizare. Din nefericire aparate pentru această formă de administrare sunt disponibile numai în aşezămintele sanitare (spitale, dispensare) și nu sunt la îndemâna bolnavilor la domiciliul lor.

5.6.8. Informațiile asupra medicamentului și modului de utilizare

Pentru produsele farmaceutice industriale sunt cuprinse, de obicei, în prospectul de ambalaj. Asupra conținutului acestuia s-au purtat, de multă vreme, ample discuții, fără a se ajunge la o părere unanim acceptată. De aceea, există deosebiri foarte mari între diferite prospecte. La o extremă sunt cele care conțin o singură foaie, cu suprafața de 20-40 cm² și un număr redus de informații. La cealaltă sunt prospectele cu mai multe foi, uneori apropiate de forma de broșură, cu informații ample.

Pentru a fi utile bolnavilor în vârstă, prospectele trebuie tipărite cu litere suficient de mari, lizibile de cât mai multe persoane. În conținutul lor trebuie să existe numele medicamentului, doza pentru o administrare și pentru 24 ore, numărul prizelor zilnice și intervalul dintre ele, indicații terapeutice, principalele efecte adverse, interacțiunile importante, care interzic anumite asocieri, termenul de valabilitate.

Pentru produsele farmaceutice magistrale, eticheta trebuie să cuprindă numele farmaciei unde au fost preparate, numele medicamentului, dozele, frecvența prizelor, data preparării și termenul de valabilitate.

Pentru bolnavii internați în spital, cărora li se stabilește o schemă de tratament pentru acasă, este recomandabil să li se prescrie aceleași medicamente (preparate farmaceutice), cu aceleași forme, mărimi, culori, pentru a evita neînțelegerile, confuziile.

Toate indicațiile privind administrarea medicamentelor trebuie să fie scrise pe hârtie, care va fi înmănată bolnavului, odată cu explicațiile necesare. Dacă există motive de rezervă privind capacitatea bolnavului de a înțelege și aplica recomandările, se face apel la persoane din apropierea acestuia, care consimt la acordarea ajutorului necesar.

5.6.9. Supravegherea tratamentului

Trebuie făcută de personalul medical (cel mai bine), de personalul auxiliar sau de bolnav și entourageul său, instruiți corespunzător.

Schema terapeutică, dozele, intervalul dintre prize, trebuie ajustate ori de câte ori este nevoie, în funcție de evoluția favorabilă sau nefavorabilă și de apariția efectelor adverse.

Supravegherea tratamentului este necesară în toate cazurile, în mod particular în cure prelungite, cu medicamente foarte active (anticoagulante, metabolice, cardio-vasculare).

Multe efecte adverse ale medicamentelor sunt minore, putând fi relativ ușor suportate. În toate cazurile de apariție a efectelor adverse trebuie să se facă un bilanț beneficiu-risc și numai în funcție de acesta să se decidă oprirea administrării unui medicament, reducerea dozelor sau continuarea cu posologia inițial recomandată.

Pentru medicamentele cu index terapeutic mic este recomandabil, în general, a se face determinări ale nivelelor sanguine. Aceste recomandări sunt cu atât mai necesare la unii vârstnici. La aceștia însă, trebuie să se țină seama că, frecvent, există hipoalbuminemie, deci scăderea capacității de legare a medicamentelor. Substanțele pentru care este bine să se determine concentrațiile serice sunt menționate în tabelul nr.32.

Tabelul nr.32

Medicamente recomandate a li se determina concentrațiile serice (OMS, 1987)

Aminoglucozide
Antiepileptice
Digitoxina
Digoxina
Disopiramida
Litiul
Teofilina

6. FARMACOTERAPIA GENERALĂ GERONTOLOGICĂ (PRINCIPII DE UTILIZARE ȘTIINȚIFICĂ ȘI RAȚIONALĂ A MEDICAMENTELOR LA VÂRSTNICI)

În țările dezvoltate se estimează că persoanele având peste 65 ani consumă 25-50% din toate produsele farmaceutice. Grupele mai solicitate sunt medicamentele neuropsihice, pentru boli cardiovasculare, antiinflamatoarele, analgezicele, diureticele.

Unele boli ale vârstnicilor nu pot fi nici evitate nici vindecate. Ele pot beneficia însă de tratamente adecvate care ameliorează calitatea vieții și contribuie la prelungirea ei. Nu trebuie uitat însă că, la vârstnici, farmacoterapia poate ajuta și poate dăuna în egală măsură.

În acest capitol sunt tratate principiile generale, menționate în subtitlul de mai sus.

În partea a doua a cărții sunt tratate pe larg particularitățile farmacoterapice ale fiecărei grupe de medicamente.

6.1. PLANUL TERAPEUTIC

Pentru fiecare bolnav este necesar a se întocmi un plan terapeutic individualizat. La conceperea acestui plan trebuie avute în vedere câteva obiective:

- "primum non nocere";
- eficacitate maximă;
- posibil de aplicat de către bolnav;
- accesibil pentru supraveghere de către medic;
- economie pentru bolnav și pentru societate.

În acest scop se va urmări să se obțină rezultate cât mai bune cu mijloace cât mai sigure și cu riscuri minime. În toate cazurile se va face anticipat un bilanț beneficii terapeutice - riscuri. Pentru aceasta se va lua în considerare riscul presupus, având ca bază cunoștințele de farmacotoxicologie și riscul real, gândit pe baza cunoașterii stării organismului tratat, a evoluției previzibile și a datelor de farmacoepidemiologie.

În raționamentele făcute trebuie avut în vedere că, în terapeutică, există un risc prin acțiune, dar și un risc prin omisiune. În același timp, trebuie știut că există un risc inevitabil

(imprevizibil), unul acceptat și unul calculat. Ultimele două trebuie puse în balanță cu abținerea terapeutică.

Planul terapeutic trebuie întocmit exclusiv pe criterii științifice, nu pentru "acoperirea" responsabilității sau pentru a satisface "moda" terapeutică. Nu trebuie luate în considerare solicitările bolnavilor sau familiilor lor.

Când este necesar, planul terapeutic va cuprinde nu numai farmacoterapie, dar și alte tipuri de terapie (dietoterapie, fizioterapie, radioterapie, psihoterapie, igienoterapie, crenoterapie).

6.2. MENAJAREA SAU STIMULAREA CAPACITĂȚII DE REFACERE A ORGANISMULUI

În atitudinea terapeutică trebuie avut în vedere că, în orice suferință, organismul reacționează prin mecanisme de reglare foarte complexe de care dispune, tinzând să înlăture, sau să limiteze tulburările funcționale sau organice, să readucă la normal parametrii funcțiilor dereglate. Medicamentele administrate trebuie, pe cât posibil, să favorizeze capacitatea fiziologică de apărare și de refacere a organismului, să acționeze în același sens cu mecanisme de reglare. Dacă acest deziderat nu este realizabil se va urmări ca medicamentele recomandate să altereze cât mai puțin capacitatea menționată.

6.3. SCOPUL CURATIV ȘI ATITUDINEA PROFILACTICĂ

În general, medicamentele se administrează în scop curativ, profilactic, diagnostic. În cadrul tratamentelor curative se realizează deseori și profilaxia unor complicații, atât a celor datorate evoluției bolii netratate, cât și a celor produse de medicamentele administrate. Pentru a realiza acest scop trebuie bine cunoscute nu numai efectele adverse ale medicamentelor administrate, dar și contraindicațiile și precauțiile care se impun. La apariția efectelor adverse se vor lua atitudinile cele mai indicate (continuarea tratamentului cu aceleași doze, diminuarea dozelor, la ce valori, pentru cât timp), mărirea intervalului dintre prize, oprirea administrării (temporar, definitiv).

6.4. DIAGNOSTICUL

Orice recomandare farmacoterapică trebuie să se bazeze pe o bună cunoaștere a bolnavului și pe un diagnostic cât mai complet. Se vor preciza:

- toate suferințele organismului consultat, acute și cronice;
- localizarea și intensitatea fiecărei suferințe;
- istoricul și faza evolutivă;
- forma clinică;
- tendința evolutivă și prognosticul imediat și îndepărtat;
- mecanisme fiziopatologice.

Se vor estima calitatea materialului biologic al organismului tratat, reactivitatea lui, din punct de vedere fiziologic și psihologic.

Pentru realizarea dezideratelor menționate se vor folosi anamneza, examenul clinic, examene de laborator (biochimice, explorări funcționale), examene radiologice, endoscopice, biopsie, cateterism etc.

Se va stabili cu precizie dacă suferințele acuzate sunt expresia unor boli, a unei involuții fiziologice sau sunt induse de medicamente.

În cazul bolilor produse de agenți biologici patogeni se va urmări precizarea acestora și a sensibilității lor la antibiotice și chimioterapice.

Se va da atenție datelor anamnestice care dovedesc existența unei stări de sensibilizare sau predispoziție la reacții adverse.

6.5. NECESITATEA ADMINISTRĂRII DE MEDICAMENTE

Se ia pe baza precizării a trei aspecte:

- dacă medicamentele sunt necesare pentru cazul tratat, sau dacă există alte mijloace terapeutice mai indicate;

- care ar fi evoluția suferinței fără medicamente;

- în ce ar consta tratamentul recomandat.

Trebuie avut în vedere că multe dintre suferințele vârstnicilor sunt minore și nu necesită tratament. În prezența mai multor suferințe concomitente trebuie selecționate acelea care trebuie tratate cu medicamente, pentru a obține o îmbunătățire a calității vieții. În nici un caz nu se va administra câte un medicament pentru fiecare suferință.

6.6. STABILIREA TIMPULUI DE FARMACOTERAPIE

Se începe cu terapia etiotropă, când se cunoaște cauza și dacă există medicamente adecvate.

Adesea se folosește terapia simptomatic-patogenică, urmărindu-se diminuarea sau înlăturarea unor simptome, redresarea unor funcții fiziologice perturbante.

Uneori este utilă, alteori obligatorie, terapia de substituție. Ori de câte ori este posibil se va insista asupra unei medicații specifice. De exemplu nu este permisă administrarea cimetidinei în dispepsii.

6.7. ALEGEREA MEDICAMENTELOR

Se face pe baza cunoașterii datelor de farmacocinetică, farmacodinamie, farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie. Se recurge la cât mai puține medicamente, strict legate de rezolvarea științifică a cazului tratat. Trebuie gândit mereu că frecvența și

gravitatea efectelor adverse cresc cu numărul medicamentelor. Concomitent crește și numărul erorilor în respectarea schemei terapeutice administrate.

Pentru fiecare grupă terapeutică considerată necesară se va acorda atenția cuvenită acelor substanțe care prezintă particularități pentru organismul vârstnicilor (a se vedea amănunte în partea specială a cărții).

Dintre mai multe medicamente existente se alege cel mai activ. Dacă sunt mai multe substanțe cu aceeași eficacitate se alege cel mai ieftin.

În cazul asocierii mai multor medicamente se ține seama de interacțiunile posibile, urmate de efecte sinergice sau antagonice. Se impune interogarea bolnavului asupra unor eventuale tratamente concomitente pentru boli cronice (cardiaci, diabetici, hipertensivi etc).

Din punct de vedere farmacoepidemiologic se trec în revistă efectele adverse ale medicamentelor alese, frecvența și intensitatea lor, posibilitățile de prevenire și tratare, atitudinea în cazul apariției (diminuarea dozelor, distanțarea prizelor, oprirea tratamentului).

6.8. STABILIREA DATELOR DE FARMACOGRAFIE

Se aleg formele farmaceutice cele mai potrivite (sirop, comprimate efervescente, supozitoare). Se ține seama de dimensiunea, forma și culoarea comprimatelor și capsulelor, care sunt uneori greu de înghițit de către vârstnici și ușor confundate.

Formele farmaceutice alese trebuie corelate cu căile și modul de administrare.

La stabilirea dozelor se ține seama, dacă este nevoie, de folosirea dozelor inițiale și a celor de întreținere. În unele cazuri, la vârstnici se folosesc doze mai mici decât la tineri. Se începe cu doze minime care se cresc gradat la intervale egale cu cel puțin de trei ori $T_{1/2}$ la vârstnici.

Concomitent cu stabilirea dozelor se fixează și intervalul dintre prize și momentele din nyctemer, când se face administrarea.

Pentru o bună complianță se preferă cât mai puține doze zilnice pentru o substanță, în mod curent una sau două prize zilnice (dimineața și/sau seara).

6.9. APROXIMAREA DURATEI TRATAMENTULUI

Se face pentru fiecare medicament administrat. Se fixează criteriile pe baza cărora se va hotărî oprirea tratamentului medicamentos.

6.10. CONTROLUL ADMINISTRĂRII

Se urmărește, la intervale potrivite, respectarea indicațiilor de tratament (complianța).

6.11. CONTROLUL EFICIENȚEI

Se folosesc interogatoriul bolnavului, examinarea clinică, analize de laborator, teste funcționale.

6.12. ADAPTAREA MEDICAȚIEI ÎN FUNCȚIE DE EVOLUȚIE

Se va proceda, în funcție de necesități, la completarea sau simplificarea schemei terapeutice - medicamente, doze, intervale, căi, asocieri etc.

În caz de insucces se analizează cauzele posibile și se fac corecturile necesare. Dacă eficacitatea este sub așteptări, la o dozare corectă a medicamentelor, se poate face cercetarea nivelelor serice ale substanțelor respective.

6.13. ÎNCETAREA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS

Este condiționată de obținerea rezultatelor scontate (vindecare, ameliorare maximă posibilă) sau de apariția unor efecte adverse importante. Nici un medicament nu trebuie utilizat decât atât timp cât este necesar.

Se acordă atenție **opririi bruște a administrării** unor medicamente după un tratament prelungit. Se pot produce, fie reapariția simptomelor bolii tratate ("rebound", de exemplu în cazul corticoterapiei), fie tulburări fără legătură cu suferințele tratate (sindromul de abstenență, de exemplu în cazul tranchilizanțelor, barbituricelor etc.). Legătura directă cauză-efect, în aceste cazuri, poate fi confirmată prin dispariția tulburărilor la reluarea administrării medicamentului incriminat. Când întreruperea administrării a fost dictată de efecte adverse grave, reluarea este imposibilă.

Din punct de vedere al urmărilor opririi bruște a administrării, se pot distinge două grupe de medicamente:

a) **medicamente care nu trebuie niciodată întrerupte brusc.**

Bolnavii fiind avertizați în acest sens și care sunt: barbituricele (inclusiv antiepilepticele), benzodiazepinele, anticonvulsivantele, morfinomimeticele, beta-adrenoliticele la coronarieni, antihipertensivele (clonidina, metildopa), corticosteroizii, antiparkinsonienele;

b) **medicamente care produc ocazional tulburări, la oprirea bruscă:** neurolepticele, tranchilizantele (benzodiazepinele), hipnoticele, meproamatul, glutetimida, clorat hidratul, bromurile, diureticele, simpatomimeticele, amfetamina, anorexigenele, cimetidina, anticoagulatele orale.

6.14. INSTRUIREA BOLNAVULUI (ȘI/SAU A FAMILIEI SALE)

Se vor preciza:

a) scopul tratamentului și evoluția scontată sub influența acestuia;

b) modul de utilizare a medicamentelor, cu toate amănuntele necesare unei administrări corecte (momentul administrării, doza pentru o dată și pentru 24 ore, relația cu mesele etc).

Toate aceste date vor fi scrise cât mai schematic;

c) necesitatea observării și raportării efectelor adverse.

7. FARMACOEPIDEMIOLOGIA GENERALĂ

Epidemiologia studiază repartitia și factorii care determină frecvența unor boli într-o populație. Ea a fost definită ca o știință care se ocupă de culegerea, analiza, evaluarea și transmiterea statisticilor asupra bolilor prezente în comunități, boli care, prin frecvență și consecințe economico-sociale, constituie probleme pentru sănătatea publică. În rândul acestora intră bolile infecțioase și bolile cronice degenerative. La acestea trebuie adăugate suferințele reprezentate de efectele adverse ale medicamentelor, care constituie o adevărată "patologie medicamentoasă".

Necesitatea de a găsi un corespondent aplicativ al Farmacotoxicologiei ne-a determinat să concepem existența Farmacoepidemiologiei moderne. Această concepție am formulat-o, pentru prima dată în literatura internațională, în cartea noastră Farmacoterapia (1981).

7.1. OBIECTUL FARMACOEPIDEMIOLOGIEI

Farmacotoxicologia, ramură fundamentală a Farmacologiei, studiază tipurile de reacții adverse ale medicamentelor. Folosind aceste date, Farmacoepidemiologia, corespondentul aplicativ al Farmacotoxicologiei, are ca obiect de studiu:

- a) tipurile și tendințele reacțiilor adverse pe grupe de medicamente, grupe de vârstă, zone geografice etc;
- b) evoluția reacțiilor adverse corelată cu consumul medicamentelor;
- c) studierea și elaborarea de măsuri urmărind împiedicarea apariției tulburărilor farmacotoxicologice;
- d) elaborarea de măsuri și metode pentru întreruperea și diminuarea procesului epidemiologic;
- e) formularea legilor generale ale procesului epidemiologic medicamentos.

7.2. PROCESUL EPIDEMIOLOGIC MEDICAMENTOS (PEM)

Este reprezentat de totalitatea fenomenelor patologice și a tulburărilor economico-sociale care se manifestă în rândul unei populații afectate de aspectele farmacotoxicologice ale unui medicament.

PEM are un debut, o dată cu introducerea medicamentului în terapeutică, o evoluție, corelată cu consumul substanței respective și o stingere, posibilă numai prin încetarea folosirii acesteia.

7.3. FORME DE MANIFESTARE A PEM

Sunt rareori sporadice, în mod curent, endemice. Se poate vorbi și de o epidemie sau pandemie.

7.4. FACTORI EPIDEMIOLOGICI AI PEM

a) Factori determinanți:

- izvorul epidemiogen, medicamentul cu structura sa chimică care-i imprimă un anumit "profil advers";
- populația receptivă, cu particularități dependente de factori genetici, reactivitate, comportament etc.

b) Factori favorizanți:

- supradozarea relativă sau absolută;
- asocieri de medicamente cu interacțiuni posibile;
- asocieri cu unele alimente;
- alți factori naturali (geografici, climatici etc);
- factori economico-sociali.

7.5. ANTICIPAREA REACȚIILOR ADVERSE

Detectarea și anticiparea unor reacții adverse (RA) este posibilă încă în faza cercetărilor de farmacologie experimentală. Există însă RA care apar numai la om (somnolență, grețuri, amețeli, nervozitate, cefalee, astenie, insomnie, dureri precordiale, stare depresivă, nicturie etc).

7.6. FRECVENȚA RA

Datele de literatură arată valori cuprinse între 5-35% la bolnavii spitalizați. Frecvența RA crește paralel cu numărul medicamentelor administrate concomitent. Ea este mai mare la vârstele extreme, copii și bătrâni.

7.7. PROFILUL RA

Există mari diferențe între medicamente în ce privește profilul advers. Pentru aceeași substanță profilul advers este diferit de la o țară la alta. De asemenea, există o mare

diversitate în ce privește localizarea diferitelor tipuri de RA, la nivelul aparatelor și sistemelor din organism.

7.8. FORME ALE ACTIVITĂȚII DE FARMACOEPIDEMIOLOGIE

7.8.1. Activitatea de profilaxie

Aceasta implică cunoașterea:

- a) profilului advers al fiecărei substanțe;
- b) contraindicațiilor;
- c) precauțiilor necesare la diferite categorii de bolnavi.

7.8.2. Activitatea de combatere a fenomenelor farmacotoxicologice

Are două aspecte:

- a) depistarea precoce și diagnosticul corect al RA, urmate de înregistrarea și raportarea lor, activitate organizată în cadrul farmacovigilenței;
- b) aplicarea tratamentului adecvat.

7.8.3. Farmacovigilența (FV)

Este definită ca activitatea de depistare, examinare, înregistrare, validare și evaluare sistematică a RA la medicamente.

- a) Centre și rețele de FV.

Există un Centru internațional OMS pentru farmacovigilență, cu sediul la Uppsala (Suedia). Multe țări au centre naționale de FV.

În România există o rețea națională de FV, formată din Comisia medicamentului a Ministerului Sănătății, cu sediul la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, centre de referință, la nivelul rectoratelor universităților de medicină și farmacie și nuclee de FV, în clinici universitare și spitale județene.

- b) Metode în activitatea de FV.

Centrele și rețelele de FV folosesc:

- surse de informație, raportări spontane, individuale sau ale unor grupe de medici sau studii organizate;
- mijloace de analiză a informațiilor primite, urmărind validarea, clasificarea și stocarea datelor;
- mecanisme de comunicare a datelor existente, prin publicații de specialitate.

8 ANTIACIDE, ANTIULCEROASE

8.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

8.1.1. Modificări datorate vârstei

Stomacul vârstnicilor prezintă tulburări motorii și secretorii, comentate în capitolul 2.4.1.f. Prin reducerea numărului celulelor parietale se ajunge de cele mai multe ori la hipoaciditate, rareori la anaciditate. La unii vârstnici se înregistrează o creștere compensatoare a volumului secreției gastrice. Datele despre secreția pepsinei sunt contradictorii, raportându-se cantități normale sau scăzute (10).

8.1.2. Aspecte patologice particulare la vârstnici

Vârstnicii având peste 70 ani prezintă hernie hiatală în proporție de 70%, comparativ cu 40% în decada șase - șapte.

În hernia hiatală se impune precizarea relațiilor cauză - efect privind simptomele fiecărui caz, dându-se atenție depistării unei litiaze biliare sau cardiopatiei ischemice.

Agresiuni locale esofagiene pot exercita medicamente din grupele antibiotice (mai ales tetraciline), antiinflamatoare nesteroidiene, apoi chinidina, clorura de potasiu, săruri de fier.

Vârstnicii au frecvent *Candida albicans* în tubul digestiv, la aceasta contribuind tulburarea motilității esofagului, scăderea secreției acide gastrice, diminuarea capacității imunitare. Prezența candidozei devine evidentă în condiții favorizante (diabet, denutriție, tratament cu antibiotice cu spectru larg, tumori maligne, terapie cu imunodepresive).

În stomac, cu vârsta crește procentul purtătorilor germenului *Helicobacter pylori*. Valorile sunt mai mari la persoane cu gastrită (75%), ulcer gastric sau duodenal (70%) și mic la cele cu mucoasă gastrică normală (10%).

Ulcerele gastro-duodenale sunt mai puțin dureroase la vârstnici. Ele pot fi însoțite de simptome diverse ca anemie, pierdere în greutate. În unele cazuri pot fi datorate ingestiei de medicamente. Ulcerele gastrice pot fi, în unele cazuri, de natură malignă. Ulcerul gastric necesită un diagnostic precis, privind existența nișei și stabilirea caracterului benign.

Gastrita atrofică este întâlnită mai frecvent la vârstnici. Gastrita de tip A este localizată la nivelul fundului și porțiunii proximale a corpului stomacului și este asociată adesea cu anemia pernicioasă. Bolnavii au anticorpi față de celulele parietale. Gastrita de tip B este localizată în zona antrală, poate fi însoțită de prezența anticorpilor față de celulele secretorii de gastrină și de prezența lui *Helicobacter pylori*.

Dintre hemoragiile digestive superioare acute 35-45% se întâlnesc la persoane peste 60 ani. Jumătate din acestea sunt produse de ulcer peptic. Unele se manifestă prin hematemeză, altele (30%) numai prin melenă.

8.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele antiacide și antiulceroase se clasifică în funcție de mecanismul de acțiune și de structura chimică.

a) Antiacide:

- alcalinizante (bicarbonat de sodiu, fosfat disodic, citrat de sodiu);
- neutralizante (carbonat de calciu, oxid, carbonat și trisilicat de magneziu, hidroxid și fosfat de aluminiu);
- adsorbante (subnitrat și carbonat bazic de bismut, silicat de aluminiu și magneziu, bentonite, acid alginic și alginat de sodiu).

b) Inhibitoare ale secreției gastrice:

- antihistaminice H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina);
- inhibitoarele pompei de protoni (omeprazol);
- inhibitoarele anhidrazei carbonice (acetazolamida);
- antigastrinice (proglumid).

c) Protectoare ale mucoasei și stimulatoare ale cicatrizării: subcitrat de bismut, sucralfat, carbenoxolon, hidrolizat de collagen.

d) Medicamente adjuvante (anticolinergice, antidepresive, tranchilizante).

Antiacidele diminuează acidul clorhidric existent în cavitatea stomacului, acționând direct, local, prin mecanism chimic (reacție de dublu schimb) sau fizic (adsorbție). Cele trei subgrupe menționate se disting după solubilitatea în apă și în acid clorhidric. Alcalinizantele sunt solubile în apă și în acid. Administrate în exces produc alcalinizarea conținutului gastric. Neutralizantele sunt solubile în acid, insolubile în apă. Administrate în exces nu pot modifica pH-ul intragastric decât până la neutru. Adsorbantele sunt insolubile în apă și în acid. Acționează prin mecanism fizic, având capacitate antiacidă mică.

Inhibitoarele secreției gastrice acționează în interiorul celulelor secretoare ale acidului clorhidric, inhibând diferite etape ale formării acestuia. Denumirea subgrupelor menționate mai sus (b) indică mecanismul de acțiune.

Protectoarele mucoasei gastrice sunt medicamente lipsite de acțiune antiacidă, care realizează un film protector, mai ales la nivelul nișei ulceroase (subcitratul de bismut,

sucralfat), stimulează secreția de mucus protector (carbenoxolon), stimulează cicatrizarea (hidrolizat de collagen).

8.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Alcalinizantele și neutralizantele în exces pot produce fenomenul "acid rebound". Alcalinizantele pot produce alcaloză și favorizează litiaza urinară. Neutralizantele și adsorbantele pot influența tranzitul digestiv, fie în sensul unei întârzieri (carbonat de calciu, derivați de aluminiu, adsorbante), fie accelerându-l (derivați de magneziu).

Hidroxidul de aluminiu administrat în doze mari, timp îndelungat, împiedică absorbția fosforului, contribuind la apariția sau agravarea osteoporozei.

Cimetidina produce numeroase efecte adverse printre care, la vârstnici, se remarcă starea confuzională, cefalee, anxietate, logoree, paretezii, ataxie, dizartrie.

Ranitidina are efecte adverse asemănătoare cu cimetidina, dar cu incidență și intensitate mai reduse. La concentrații serice mari trece în l.c.r. și determină sindrom confuzional.

Carbenoxolona trebuie evitată la vârstnici, retenția hidrică și depleția de potasiu apărând la aceștia mai frecvent decât la tineri.

Anticolinergicele (atropina, scopolamina) trebuie administrate cu prudență la vârstnici. Se impune informarea prealabilă privind presiunea intraoculară, în scopul evitării declanșării unui episod acut de glaucom. Asocierea anticolinergicilor cu alte medicamente trebuie bine chibzuită, inclusiv în cazurile când ele se administrează în sacul conjunctival.

Pirenzepin produce rareori hiposalivație, tulburări de acomodare oculară, constipație sau diaree.

8.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Farmacoterapia unor afecțiuni mai frecvente.

Antiulceroasele moderne (inhibitori ai pompei de protoni, antihistaminice H_2 , protectoare-epitelizante ca sucralfat sau subcitratul de bismut) se administrează numai dacă există nișă ulceroasă. În ulcerul gastric tratamentul se face cu antihistaminice H_2 sau subcitrât de bismut.

În ulcerul duodenal tratamentul de primă alegere sunt antihistaminicele H_2 și inhibitoarele pompei de protoni.

Dispepsiile episodice se tratează cu antiacide. Dacă rezultatele sunt nesatisfăcătoare se precizează diagnosticul prin endoscopie sau examen radiologic.

În hernia hiatală sunt utile antiacidele, mai ales în prezența esofagitei peptice. Beneficiul particular atribuit acidului alginic și anesteziele locale nu este acceptat unanim. În cazuri rezistente se recurge la antihistaminice H_2 .

În stenoza benignă de esofag, care complică o hernie hiatală, nu se obțin efecte evidente cu medicamentele curente.

b) Antiacide.

La vârstnici este preferabil trisilicatul de magneziu. În contact cu acidul clorhidric formează clorura de magneziu, care se absoarbe parțial și oxidul de siliciu coloidal care este absorbant.

Doza utilă este de 0,5 - 2 g, repetată de 3 - 5 ori pe zi.

Ilidroxidul de aluminiu are efecte comparabile cu trisilicatul de magneziu.

În dispepsiile episodice, antiacidele se administrează cu o jumătate de oră înainte de masă și seara, la culcare.

În tratamentul de durată, antiacidele se administrează la una și trei ore după masă și seara, la culcare. Uneori sunt necesare prize suplimentare, la interval de o oră. Pulberile și suspensiile sunt mai eficiente.

Se va evita administrarea concomitentă a antiacidelor cu alte medicamente, cărora le poate diminua absorbția (îndcosebi benzodiazepinele, cimetidina, corticosteroizii, digoxina, florurile, indometacinul, izoniazida, tetraciclina, ketoconazolul). Se va lăsa un interval de cel puțin 1 - 2 ore între administrarea antiacidelor și altor medicamente.

Antiacidele nu se asociază nici cu comprimate anterosolubile.

c) Antihistaminice H_2 .

Cimetidina, administrată la vârstnici de 70 - 90 ani, cu funcțiile hepatice și renale normale, trebuie să realizeze concentrația optimă maximă de 4 - 5 μ g/ml și 1 μ g/ml la sfârșitul nopții. Pentru concentrația optimă sunt necesare doze de 6,9 - 10,5 mg/kg (61). Doza medie, la vârstnici, este de 200 mg de trei ori pe zi sau 400 mg seara.

La vârstnici și în insuficiența renală se întrerupe administrarea dacă apar stare confuzională sau bradicardie sinusală importantă. În insuficiența renală se reduce doza în funcție de clearance-ul creatininei: 0 - 15 ml/min: 200 g la 12 ore; 15 - 30 ml/min: 200 mg la 8 ore; 30 - 50 ml/min: 200 ml la 6 ore. În insuficiența hepatică, maximum 600 mg pe zi.

Cimetidina potențează acțiunea alcoolului și a numeroase medicamente (anticoagulante orale, benzodiazepine, carbamazepină, digitoxină, digoxină, chinidină, morfină, fenitoină, nifedipină, teofilină, imipramină, dopamină, captopril, cloramfenicol, propranolol, antitumorale).

Ranitidina realizează la vârstnici concentrații serice maxime de $0,84 \pm 0,31$ mg/l, față de $0,58 \pm 0,09$ mg/l la adulți tineri. $T_{1/2}$ al eliminării este de $3,99 \pm 1,51$ ore la vârstnici, față de $2,7 \pm 0,5$ ore la tineri (61). Clearance-ul seric total este de $246,9 \pm 80,2$ la vârstnici și de 608 ± 81 ml/min la tineri.

Este activă la doza de 150 mg de două ori pe zi, care poate fi mai mică la unii bolnavi vârstnici.

În insuficiența renală se reduce posologia în funcție de creatininemie: la 25 - 60 mg/l doza de 150 mg la 24 ore (seara); peste 60 mg/l doza de 150 mg la 48 ore sau 75 mg la 24 ore. În insuficiența hepatică doza se reduce la o treime.

d) Omeprazol, 20 mg pe zi, doza nu se modifică la vârstnici.

e) Protectoarele mucoasei gastrice.

Subcitratul de bismut este util mai ales în ulcerul gastric. Se administrează câte o doză (o tabletă cu subcitrăt corespunzător la 125 mg oxid de bismut) cu 1/2 oră înainte de masă (de trei ori pe zi) și a patra doză înainte de culcare.

f) Medicamente adjuvante.

Anticolinergicele nu se administrează la vârstnici decât în cazurile bine justificate.

Antidepresivele triciclice pot fi utile ca adjuvante la bolnavii cu ulcer digestiv apărut pe un fond depresiv.

Între anticolinergice un loc aparte îl deține pirenzepina, derivat de benzodiazepină, cu acțiune selectivă pe receptorii muscarinici din tubul digestiv și efect citoprotector la nivelul mucoasei gastrice. La doze terapeutice, alte efecte anticolinergice sunt slabe. Poate fi util singur în ulcerul gastric și ulcerul duodenal, esofagita de reflux, pentru prevenirea leziunilor gastroduodenale produse de antiinflamatoarele nesteroidiene.

Se administrează în doze de 25 - 50 mg de 2 - 3 ori pe zi, cu 1/2 - 1 oră înainte de masă.

9. ANTIEMETICE

9.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Vărsăturile, la vârstnici, pot avea cauze curențe (gastrită, duodenită, ulcer gastric și duodenal, colecistită, hipertensiune intracraniană, tulburări vestibulare, intoxicații, medicamente etc.), dar și obstrucție intestinală, uremie, stenoza pilorului, fecaloame. Situații aparte sunt întâlnite în vărsăturile provocate de chimioterapia antitumorală și cele de cauze nedecelabile.

Grețurile și vărsăturile induse de chimioterapice antitumorale pot avea trei aspecte diferite (7).

a) Grețuri și vărsături "organice", manifestate la 1/2 - 6 ore după administrarea chimioterapicelor. Au intensitate și durată variabile.

b) Grețuri și vărsături "tardive", apar după 24 de ore de la administrarea chimioterapicelor.

c) Grețuri și vărsături "anticipate", apar înaintea administrării chimioterapicelor, începând cu a doua serie.

Din punct de vedere al efectelor emetizante, chimioterapicele antitumorale pot fi împărțite în trei grupe (7): puternic emetizante (cisplatin); emetizante medii (ciclofoslamida, antraciline, metotrexat); emetizante slabe sau lipsite de acest efect (bleomicina, vincristina, vinblastina).

9.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Antiemeticele acționează la diferite nivele ale refluxului vomei.

a) Antivomitive centrale:

- neuroleptice derivate de fenotiazină (clorpromazina, proclorperazina, tietilperazina);
- derivați de benzamidă (metoclopramida, cisaprid);
- derivați de benzimidazol (domperidon);
- antagoniști ai serotoninei (ondansetron, granisetron, tropisetron).

b) Antivomitive periferice:

- anestezice locale, administrate oral;
- anticolinergice;

- produse vegetale carminative (menta, melisa, anason, fenicul), folosite ca infuzii, în cazurile ușoare.

c) Adjuvante:

- sedative;
- tranchilizante.

d) Corticosteroizi:

Derivații de fenotiazină, de benзамидă și de benzimidazol acționează ca antidopaminergici, la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare a vomiei (ZCD).

Tietilperazina se absoarbe digestiv aproape complet, cu pic plasmatic la 3 - 4 ore. Eliminarea este predominant biliară, foarte puțin prin urină, iar $T_{1/2}$ la 12 ore.

Metoclopramida, cisaprid și domperidon au efect propulsiv, procinet, de stimulare a peristaltismului esofagian, gastric și duodenal. Relaxează pilorul, favorizează golirea stomacului și tranzitul duodenal. La diabetici, metoclopramida crește motilitatea gastrică numai când activitatea colinergică este diminuată, nu când este absentă. Nu influențează secreția gastrică. Metoclopramida, în afară de efectul antagonist pe receptorii dopaminici D_2 , s-a dovedit a avea afinitate și pentru receptorii $5-HT_3$.

Metoclopramida este repede absorbită digestiv. Picul plasmatic, după 40 - 120 minute. Absorbția este întârziată la persoane cu gastropareză. Este biotransformată în proporții mari la primul pasaj hepatic. Excreția renală este de numai 20% netransformată, restul ca metaboliți.

Nu se cunosc aspecte particulare farmacocinetice ale metoclopramidei la vârstnici. $T_{1/2}$, de circa 4 ore la adulți normali, este prelungit la bolnavi cu insuficiență renală.

Antiserotonicele antivomitice acționează electiv asupra receptorilor $5-HT_3$ din sistemul nervos central (ZCD) și din nervii periferici.

Anestezicele locale, administrate oral, în soluție apoasă, diminuează efectele iritative ale inflamației mucoasei gastrice.

Anticolinergicele au acțiunea antispastică la nivel gastroduodenal.

9.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Dintre efectele adverse neurologice ale metoclopramidei, tulburările de tip parkinsonian sunt mai frecvente la vârstnici. Astfel de efecte sunt mai rare la domperidon, care a fost utilizat uneori ca antiemetic la parkinsonieni.

Neurolepticele fenotiazinice sunt mai puțin utilizate la vârstnici, la care efectele adverse sunt mai frecvente și mai intense, îndeosebi pentru clorpromazină și proclorperazină. Hipotensiunea arterială este produsă frecvent de clorpromazină și proclorperazină, dar se manifestă și după tietilperazină. Clorpromazina la doze mari produce relativ frecvent icter prin colostază. Tietilperazina este contraindicată în glaucom. Prezintă risc pentru retenția urinară prin tulburări uretroprostatice, pentru agravarea epilepticilor și în Parkinson, în insuficiența hepatică și renală.

Antagoniștii serotoninei pot produce cefalee, bufeuri, creșterea transaminazei oxalacetice serice, constipație, erupții alergice. Nu au fost semnalate tulburări entrapiramidale.

9.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Considerații generale.

Vărsăturile care apar după excese alimentare și băuturi alcoolice necesită rareori tratament deosebit. Vărsăturile care apar ca efecte adverse ale medicamentelor impun adesea întreruperea substanțelor incriminate. În cazul chimioterapicelor antitumorale acestea se asociază cu antiemetice, profilactic, dar și în timpul și după chimioterapie.

Intensitatea efectelor antiemetice scade în ordinea: fenotiazine, antagoniști serotoninici, benzamide, anticolinergice, anestezice locale, carminative.

Alegera antiemeticelor se face în funcție de cauze: în rău de mișcare: scopolamina, prometazina; în sindrom Ménière: scopolamina, prometazina, fenotiazine; în tulburări gastrointestinale, biliare: metoclopramid, cisaprid, domperidon; asociere cu antitumorale: antiserotoninice 5-HT₃.

b) Fenotiazinele trebuie folosite judicios la vârstnici. Proclorperazina are o biodisponibilitate scăzută, dar o mare potență farmacodinamică.

Când este necesară administrarea unei fenotiazine, la vârstnici, se alege tietilperazina, care va fi folosită numai pe perioade scurte. În afara vărsăturilor de diferite cauze, poate fi utilă în amețeli din sindromul labirintic, după intervenții chirurgicale ORL, traumatisme craniene, artroza cervicală. Este puțin activă în răul de mișcare.

Doza uzuală este de 5 - 6,5 mg de 2 - 3 ori pe zi.

c) Metoclopramida este utilă în vărsături de diferite etiologii, în gastropareza diabeticilor, adjuvant în explorarea radiologică a stomacului și intestinului, în refluxul esofagian (efecte uneori mai bune decât antiacidele). Rezultate mai slabe în hernia hiatală, rău de mișcare, sindrom Ménière.

Doza medie de metoclopramidă este de 5 - 10 mg de trei ori pe zi. Nu se administrează la epileptici. Doza se reduce în insuficiența renală. Nu se asociază cu alcool.

Metoclopramida accentuează efectele extrapiramidale ale fenotiazinelor, tioxantenelor, butirofenonelor. Cu carbidopa - levodopa apar crize hipertensive. Efectele metoclopramidei sunt antagonizate de anticolinergice și opioide.

d) Antiserotoninicele 5-HT₃ se folosesc numai în vărsăturile produse de antitumorale. Ondansetron, 8 mg de 2 - 3 ori pe zi. Granisetron, 3 mg de 3 ori pe zi. Tropisetron are avantajul unei singure administrări zilnice, i.v. sau oral.

e) Corticosteroizii se prescriu în doze mari, singuri sau asociați cu antiserotoninice 5-HT₃, în cazurile când acestea din urmă sunt insuficiente.

10. LAXATIVE, PURGATIVE

10.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

10.1.1. Modificări datorate vârstei

Tranzitul la nivelul intestinului gros, la vârstnici cu activitate normală, nu este modificat. La sedentari tranzitul este întârziat datorită, în plus, reducerii ingestiei de lichide și slăbirii mușchilor abdominali și pelvieni. Aceasta se produce mai ales la nivel rectosigmoidian ("sindromul rezervorului terminal") (10).

10.1.2. Aspecte patologice particulare la vârstnici

Vârstnicii prezintă, cu o incidență crescută, constipație și diverticuloza colonului. Constipația este mai frecventă la femei. Când aceasta este accentuată se produce uscarea și întărirea materiilor fecale cu formarea de fecaloame. Ele pot determina obstrucție subacută, dureri intense, falsă diaree, incontinență.

10.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele laxative - purgative pot fi clasificate în cinci grupe:

- a) laxative de volum (agar-agar, semințe de in, mucilagii din Carrageen, metilceluloza);
- b) purgative osmotice sau saline (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, citrat de magneziu, tartrat de sodiu și potasiu);
- c) emoliente și lubrifiante (ulei de parafină, docusat, lactuloză);
- d) purgative de contact sau iritante (ulei de ricin, antracenozide, derivate de difenilmetan, sulf);
- e) laxative de uz rectal (fosfat monosodic, sorbitol).

Purgativele produc eliminarea întregului conținut intestinal. Laxativele produc un scaun normal, ca aspect și consistență. Unele medicamente au ambele acțiuni, fiind laxative la doze mici și purgative la doze mai mari. Eliminarea scaunelor se produce la 2 - 6 ore după purgative și la 8 - 12 ore după laxative.

Laxativele de volum sunt substanțe mucilaginoase, polizaharide naturale sau sintetice,

nedigestibile, care se îmbibă cu apa din conținutul intestinal, cresc volumul acestuia și îi micșorează consistența. Stimulează mecanoreceptorii, cresc peristaltismul, favorizează alunecarea bolului.

Purgativele osmotice administrate în soluție hipertonică au absorbție redusă, rețin apa în lumenul intestinal, fluidifică conținutul și cresc volumul acestuia, stimulează chemo- și baroreceptorii, grăbesc tranzitul.

Emoliente și lubrifiante. Realizează un film la suprafața mucoasei digestive, înmoaie conținutul intestinal, favorizând propulsia lui.

Purgativele de contact. Unele acționează la nivelul intestinului subțire (uleiul de ricin), măbind peristaltismul și fluidificând conținutul. Celelalte substanțe acționează la nivelul intestinului gros.

10.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Purgativele pot produce colici abdominali, diaree, deshidratare, mai ales la vârstnici. Administrate timp îndelungat pot avea două consecințe diferite: producerea de diselectrolitemii, astenie, scăderea ponderală ("boala laxativelor") sau pierderea sensibilității intestinului cu agravarea constipației. În unele cazuri produc leziuni histologice ale plexului mienteric, cu tulburări ale peristaltismului intestinal ("colon catartic").

Uleiul de parafină administrat timp îndelungat, cu regularitate, împiedică absorbția vitaminelor liposolubile, produce hiporexie, meteorism, scădere ponderală. La bolnavi cu disfagie poate fi aspirat, producând pneumopatii.

Docusatul favorizează absorbția altor substanțe, crescându-le acțiunea și toxicitatea (fenolfaleină, antracenozide). Nu se asociază cu uleiul de parafină.

Lactuloza, sub acțiunea bacteriilor intestinale, poate produce meteorism, care la vârstnici determină flatulență și colici.

Fenolfaleina produce erupții alergice, uneori pe suprafețe mari, vome, palpitații.

10.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Pentru tratamentul constipației este mai bine să se scadă consistența fecalelor decât să se crească motilitatea intestinului.

Purgativele sunt indicate în constipații acute, intoxicații, asociate cu antihelmintice, în pregătirea preoperatorie și a examenului radiologic al tubului digestiv și aparatului excretor. Timpul optim pentru administrarea lor este, în general, dimineața, pe nemâncate.

Laxativele sunt indicate în constipația cronică, pentru a micșora eforturile de defecație la bolnavi cardio-vasculari (inclusiv în infarct), la cei cu fisuri anale, cu hemoroizi, cu hemoragii. Se administrează seara, înainte de culcare. Administrarea lor, în constipația cronică, trebuie să se facă după ce au fost încercate mijloacele

nemedicamentoase (formarea obiceiului de a merge la scaun imediat ce apare senzația de defecare, pe cât posibil la anumite ore, preferabil dimineața la trezire sau după mese, consumul de alimente bogate în fibre, lichide suficiente, practicare de exerciții pentru mușchii abdominali), dacă acestea au fost inefficiente și în asociere cu ele.

În cazul fecaloamelor se efectuează clisme, cu volum mic, conținând fosfat disodic și un emolient. Nu se folosesc clisme cu soluții apoase de săpun, care pot produce tulburări hidro-electrolitice și accidente grave.

La vârstnici, ca medicație de elecție, se folosesc, pentru acțiune laxativă, uleiul de parafină, sena, laxative de volum și, pentru acțiune purgativă, picosulfatul de sodiu și uleiul de ricin.

b) Mucilagii.

Muciliagiile sunt preferate la bolnavii sensibili. Ele sunt ineficace în cazul constipației rectale. În aceste cazuri pot fi utile purgativele sau supozitoarele, pentru perioade scurte.

O eficiență satisfăcătoare o au tărâțele, suspendate în apă, 15 - 30 g dimineața pe nemâncate sau câte 10 g de două ori pe zi, înainte de masă.

c) Emoliente și lubrifiante.

Uleiul de parafină este bine tolerat de vârstnici, convalescenți. Doza, 1 - 2 linguri, seara.

Docusat, substanță tensioactivă, favorizează îmbibarea bolului fecal cu grăsimi și apă și înmuierea acestuia; oral, 12,5 - 50 mg de 1 - 3 ori pe zi.

Lactuloza, dizaharid, nedescompus și neabsorbit din intestin, acționează și prin efect osmotice, crește volumul bolului; oral, 10 - 30 g pe zi inițial, 6 - 10 g pe zi, întreținere.

d) Purgative de contact.

Uleiul de ricin este bine suportat de bătrâni, convalescenți; ca purgativ, 15 - 25 g, pe nemâncate.

Antracenozide. Cel mai util pentru vârstnici este sena (*Cassia acutifolia*) administrat în comprimate, granule sau sirop, 7,5 - 30 mg, la culcare. După administrarea regulată, timp de 2 - 3 săptămâni, se poate încerca reducerea treptată a dozelor și oprirea tratamentului.

Fenolftaleina trebuie evitată la vârstnici.

Bisacodil este util în doza orală de 5 mg, seara. Pentru constipația rectală se administrează în supozitoare de 10 mg.

Picosulfat de sodiu este activ și bine tolerat. Poate fi administrat la bolnavi cu ulcer gastro-duodenal, nefropatii, hemoroizi, fisuri anale, pentru pregătirea examenelor radiologice abdominale.

Administrare optimă în soluție cu 7,5 mg/ml (o picătură = 0,5 mg); oral 2,5 - 15 mg, seara. Se va administra cu grijă numărând atent picăturile, întrucât acțiunea crește evident în intensitate cu fiecare picătură de soluție. Va fi evitat la vârstnici la care această precauție nu poate fi respectată.

11. ANTIDIAREICE

11.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

11.1.1. Modificări datorate vârstei

Intestinul subțire nu suferă modificări de structură cu vârsta. Bătrânii pot prezenta intoleranță pentru lactoză. Absorbția grăsimilor este influențată de secreția biliară și cea pancreatică.

Pancreasul, în greutate de 60 ± 20 g la tineri, ajunge la 40 g sau mai puțin la 85 ani. Scade secreția exocrină a pancreasului.

11.1.2. Aspecte patologice la vârstnici

Cauzele curente ale diareei sunt inflamații, infecții (bacteriene, virotice), parazitoze, dereglări neuro-humorale, intoxicații, dispepsii prin insuficiențe secretorii, simple sau asociate (gastrice, intestinale, pancreatice, biliare), alergii, dismicrobism (ca urmare a administrării de antibiotice, de obicei cu spectru larg), radioterapie, tumori intestinale. Se va da atenție decelării diareei produsă de abuzul de laxative, inclusiv cele vegetale.

11.2. FARMACODINAMIE

Sunt folosite mai multe grupe de medicamente:

a) Etiotrope:

- antibiotice;
- chimioterapice;
- antiparazitare.

b) Medicamente de substituție:

- enzime digestive (mai ales pancreatice) și săruri biliare;
- electroliți (săruri pentru rehidratare orală).

c) Medicamente simptomatice-patogenice:

- astringente (derivați de tanin);

- adsorbante (subnitrat și carbonat bazic de bismut, carbonat de calciu, caolin, pectine);

- opioide (opiul, codeina, difenoxilat, difenoxin, loperamid);

- anticolinergice (atropina, butilscolopolamoniu).

Sărurile pentru rehidratarea orală se folosesc în formula OMS: clorură de sodiu 3,5 g, clorură de potasiu 1,5 g, citrat de sodiu 2,9 g (sau bicarbonat de sodiu 2,5 g), glucoză 20 g.

Adsorbantele sunt insolubile în apă și în sucurile digestive; sunt fin pulverizate, cu suprafață mare de contact. Adsorb toxine microbiene, substanțe rezultate din transformarea alimentelor în tubul digestiv, enzime. Formează un strat protector la suprafața mucoasei, calmând inflamația. Deseori, adsorbantele cresc consistența scaunelor, dar nu modifică greutatea lor totală. Sărurile de bismut sunt electiv în diarei de putrefacție, carbonatul de calciu în diarei de fermentație.

Opioidele cresc tonusul mușchilor netezi intestinali și absorbția apei, scad peristaltismul. Ameliorează consistența scaunelor, diminuează incontinența anală.

Anticolinergicele acționează opus opioidelor, scăzând tonusul și peristaltismul intestinal.

11.3. FARMACOTOXICOLOGIE

În diarei infecțioase cu *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, opioidele pot prelungi persistența germenilor în scaune și febră. La bolnavi cu diaree prin antibiotice pot determina efecte toxice. Loperamidul poate produce ileus paralytic la vârstnici.

11.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Diareile ușoare, accidentale nu se tratează cu medicamente, ci numai cu regim dietetic adecvat.

Diareea acută, suferință frecvent autolimitantă, impune, în primul rând, prevenirea și tratamentul pierderii apei și electroliților. Formele ușoare se tratează cu restricții alimentare și administrarea sărurilor pentru rehidratarea orală. Nu este justificată administrarea antibioticelor și chimioterapicelor.

Opioidele, anticolinergicele, adsorbantele pot reduce durata diareei. Nu s-a demonstrat clar o eficacitate reală, dar prezintă riscul unor consecințe nedorite.

Medicația antidiareică se administrează în cazuri mai grave sau dacă diareea durează peste 24 ore. Medicamentele se aleg în funcție de considerente etiologice și patogenice.

În diarei infecțioase sunt utile ampicilina, cotrimoxazol. În diarei cu *Campylobacter jejuni*, eritromicina. În infecții cu *Giardia*, metronidazol, tinidazol, furazolidonă.

Diareile produse de abuzul de laxative necesită suprimarea acestora.

b) Săruri pentru rehidratarea orală.

Formula menționată (vezi cap. 11.2) se dizolvă într-un litru de apă. Soluția se folosește pentru tratamentul și prevenirea deshidratării, de la începutul unei diarei sau în diarei persistente. Se beau câte 20 - 50 ml o dată. În diarei grave (peste 10 scaune lichide zilnic) se beau 1 - 1,5 litri în 6 ore. Pentru 5 - 10 scaune lichide pe zi se beau 1 - 2 litri în 24 ore.

În lipsa formulei menționate se poate prepara o soluție cu efecte apropiate, dintr-o linguriță rasă de sare de bucătărie și 8 lingurițe rase de zahăr, dizolvate într-un litru de apă potabilă.

c) Opioidele sunt rezervate pentru cazuri mai grele.

Codeina 10 - 20 mg o dată, de 2 - 3 ori pe zi, singură sau în asociere cu alte antidiareice

Difenoxilat 2,5 mg dimineața și seara

Loperamid 4 mg inițial, apoi câte 2 mg după fiecare scaun nelegat (nu se vor depăși 10 mg pe zi).

d) Anticolinergicele pot fi utile în diarei intense, persistente, însoțite de dureri abdominale jenante:

Butilscolopolamoniu 10 mg de 3 - 4 ori pe zi;

Oxifenoniu 2,5 - 5 mg de 3 ori pe zi.

e) Adsorbantele se administrează sub formă de suspensie în apă:

Carbonat de bismut 2 - 5 g de 2 - 3 ori pe zi;

Carbonat de calciu 2 - 4 g de 2 - 3 ori pe zi;

Caolin 5 g de 3 - 4 ori pe zi.

12. COLERETICE, COLECISTOCHINETICE, ANTILITIAZICE

12.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

12.1.1. Modificări datorate vârstei

Funcția motorie a veziculei biliare nu suferă modificări evidente la vârstnicii sănătoși.

12.1.2. Aspecte patologice particulare

Frecvența litiazei biliare crește cu vârsta, atingând 8 - 25% la persoane peste 65 ani și 40% în decada a opta.

12.2. FARMACODINAMIE

Medicamentele care influențează aparatul biliar pot fi clasificate în trei grupe:

- a) Coleretice, care stimulează secreția biliară de către celula hepatică.
- b) Colecistochinetice sau colagoge, care stimulează contracția veziculei biliare și eliminarea bilei veziculare în intestin.
- c) Antilitiazice biliare, care dizolvă calculii colesterolici.

Unele coleretice (sărurile biliare, Chelidonium) sunt și colecistochinetice

Coleretice:

- De origine animală (săruri biliare).
- De origine vegetală (Cynara scolymus, Chelidonium, Berberis, terpene).
- Substanțe anorganice (sulfat de sodiu, fosfat de sodiu, bicarbonat de sodiu).
- Substanțe organice de sinteză (propilbenzen, hymeecromon)

Colecistochinetice:

- Unele coleretice.
- Produse naturale (ulei de floarea soarelui, ulei de măsline).
- Săruri minerale (sulfat de magneziu).

Antilitiazice:

- Acidul chenodesoxicolic.
- Acidul ursodeoxicolic.

12.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Sărurile biliare pot produce colici abdominale și scaune diareice. Administrate mult timp pot determina iritații gastrice.

Dintre colereticele vegetale, *Chelidonium* poate produce efecte toxice hepatice, ajungând până la hepatită acută gravă.

Antilitiazicele pot produce diaree la circa 50% din cei tratați și necroză hepatică.

12.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Considerații generale.

Colereticele sunt indicate în colecistite cronice nelitiazice, distonii și diskinezii biliare, infecții biliare, ictere colostatice, hepatite cronice persistente, constipație prin hipocolie, migrene și alergii cu participare biliară.

Colecistochineticele sunt indicate în hipotonie, hipokinezie și atonie a veziculei biliare, colecistite cronice, constipație prin hipocolie.

Antilitiazicele pot fi utile în litiaza biliară cu calculi de colesterol.

b) Acidul chenodesoxicolic și acidul ursodeoxicolic scad raportul colesterol/săruri biliare și fosfolipide din bilă, favorizând desaturarea colesterolului în bilă și dizolvarea calculilor colesterolici radiotransparenți. Sunt active numai pe o veziculă biliară funcțională (opacifiabilă cu substanțe de contrast orale). Se administrează la bolnavi litiazici care nu pot face intervenție chirurgicală, dacă au simptome ușoare și calculi mici. Calculi cu diametrul sub 5 mm pot fi dizolvați în proporție de 50% cu un tratament de peste 6 luni, majoritatea în 12 luni. Doze de 10 - 15 mg/kg/zi, într-o priză seara sau în 2 - 3 prize.

13. ANTIDIABETICE

13.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

În prezența unui diabet la vârstnici trebuie precizat tipul acestuia (I sau II), dacă este vechi sau recent. Se va stabili dacă este urmarea unui tratament cu medicamente diabetogene (diuretice tiazidice, corticosteroizi).

Pentru urmărirea evoluției, glicozuria este mai puțin edificatoare decât la tineri, unii vârstnici având un prag renal mai ridicat pentru eliminarea glucozei.

Se știe că glicozuria se manifestă frecvent după un accident vascular cerebral. De asemenea, la vârstnici, diabetul produce rar comă. Se consideră că glicozuria, apărută după accidente cerebrale, exprimă în mică măsură tulburări ale metabolismului glucidic și nu necesită tratament.

La vârstnici se întâlnesc, mai frecvent decât la tineri, complicațiile diabetului (retinopatia, neuropatii, nefropatii, arteriopatii, cataractă).

13.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare:

a) Insulina

b) Antidiabeticele orale:

- Biguanide (metformin, buformin)

- Sulfamide, derivați de uree (sulfoniluree) (tolbutamid, clorpropamid, glibenclamid, glipizid, gliquidon, gliclazid).

Insulina folosită în terapeutică este în cea mai mare parte insulină umană, biosintetică (obținută prin tehnica ADN recombinat) sau semisintetică (obținută prin înlocuirea unui aminoacid în insulina de porc). Insulina de extracție este pe cale de a fi abandonată.

Preparatele de insulină sunt împărțite în trei categorii principale:

- Insuline cu acțiune scurtă, latența de 30 minute - o oră, acțiune maximă la 2-5 ore, durata acțiunii 6-8 ore.

- Insuline cu acțiune intermediară, valorile respective fiind 2 ore, 4-12 ore, circa 24 ore.

- Insuline cu acțiune lungă, latența circa 4 ore, durata acțiunii 24-36 ore.

Există și asocieri de insuline cu acțiune scurtă și intermediară.

Insulina, indiferent de preparat, este inactivată în tubul digestiv.

Biguanidele nu se recomandă a fi administrate la vârstnici la care există riscul mai mare de acidoză lactică și alte efecte adverse, favorizate de insuficiența cardiacă, renală, hepatică. Biguanidele pot fi utile în cazuri selecționate, la diabetici vârstnici obezi, care nu răspund favorabil la tratament dietetic și au funcțiile cardiace și renale normale.

Sulfamidele hipoglicemizante pot fi grupate după durata de acțiune:

- Cu acțiune de 2-4 ore (gliquidon)
- Cu acțiune de 6-12 ore (tolbutamid, glipizid)
- Cu acțiune de 12-18 ore (gliclazid, glibenclamid)
- Cu acțiune de 24-72 ore (clorpropamid).

13.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Insulina, la vârstnici, produce hipoglicemie, în caz de supradozare, cu simptomele cunoscute: foame, transpirație, tahicardie, dispnee, uneori cu stare confuzională sau hemiplegie. Dacă glicemia revine la valori normale într-un timp scurt, hemiplegia este uneori reversibilă. Alteori persistă, mai ales dacă episoadele hipoglicemice se repetă. La unii bolnavi apare insulino-rezistența.

Sulfonilureele pot produce fenomene dispeptice, erupții, anemie, hipoglicemie (cu tulburări de cunoștință, agitație psihomotorie, uneori leziuni cerebrale).

Vârstnicii prezintă uneori diminuarea toleranței la glucoză. Diabeticii pot face hipoglicemii grave la tolbutamidă, uneori la doze mici. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele ale unui accident vascular cerebral.

Testul diagnostic la tolbutamidă prezintă riscuri la vârstnici.

13.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Scopul tratamentului antidiabetic este diminuarea sau înlăturarea simptomelor, prevenirea complicațiilor, rezolvarea suferințelor care creează stări de urgență.

Se apreciază că, în tratamentul diabetului la vârstnici, există câteva aspecte particulare (2):

- înaintarea în vârstă este însoțită de ridicarea pragului renal al glucozei, întârziind apariția glicozuriei;
- la unii bolnavi probele de urină pentru analiză se obțin cu greutate;
- accidentele vasculare cerebrale pot influența metabolismul glucozei;
- în unele cazuri există dificultăți pentru hidratare;
- controlul dietei este îngreunat de probleme de ordin practic și economic;
- administrarea insulinei întâmpină uneori dificultăți.

Primul dintre aspectele menționate mai sus subliniază relativitatea controlului terapiei numai prin analiza urinei. Este necesar ca, la începutul tratamentului, să se compare nivelele glucozei în sânge și în urină, prin recoltarea probelor respective la ore diferite, mai multe zile, până se obțin date suficiente care să permită stabilirea profilului personal. La diabetici vârstnici, cu incontinență urinară, controlul terapiei se face prin determinarea glicemiei, inițial și la intervale de timp convenabile.

Se consideră necesar ca, la vârstnici, să se evite un tratament prea intens al diabetului, cunoscând că sistemul nervos se adaptează la concentrații ale glucozei sanguine mai mari decât cele normale. Scăderea glicemiei la nivele normale poate produce o hipoglicemie relativă și o stare confuzională acută (2).

b) Farmacografie.

Se știe că mulți diabetici vârstnici se pot menține într-o stare stabilă numai printr-o dietă potrivită. Dacă aceasta nu este suficientă se adaugă o sulfoniluree.

Tratamentul cu sulfamide hipoglicemiante se începe cu substanțe având acțiunea de scurtă durată. Dintre acestea, unii preferă tolbutamida, cu acțiune de 6-8 ore și biotransformare hepatică în metaboliți inactivi, deci cu risc mai mic de hipoglicemie. Alți autori recomandă glibenclamida sau glipizida.

Ulterior se poate trece la un produs cu acțiune de lungă durată, de exemplul clorpropamida, care se administrează într-o singură priză zilnică. Trebuie știut că ea se excretă urinar, 60% nebiotransformată, existând riscul unei hipoglicemii la bolnavii cu tulburări renale. Sulfamidele hipoglicemiante se administrează cu 15-30 minute înainte de masă. Doza zilnică (a se vedea mai departe) se administrează în 2-3 prize, pentru tolbutamidă, glipizid, în 1-2 prize pentru glibenclamid, gliclazid și într-o priză pentru clorpropamid.

Doza zilnică este de 0,50-1,50 g pentru tolbutamidă, 2,5-15 mg pentru glibenclamidă, 2,5-7,5 mg pentru glipizid, 15-45 mg pentru gliquidon, 40-80 mg pentru gliclazid. Pentru clorpropamidă 0,125-0,75 g pe zi, cu mențiunea că unii autori recomandă să fie evitată la vârstnici. Literatura semnalează posibilitatea scăderii eficacității sulfamidelor hipoglicemiante paralel cu vârsta.

Insulina este rareori necesară la vârstnici. Indicarea ei necesită o examinare atentă a cazului respectiv și asigurarea condițiilor optime pentru administrarea injectabilă. Insulinoterapia trebuie indicată și supravegheată de specialiștii diabetologi.

Alcoolul concentrat, luat "à jeun", poate produce hipoglicemie, atât la persoane normale, cât și la diabetici. La un diabetic neechilibrat poate agrava hiperglicemia până la apariția cetozei. Asociat sulfamidelor hipoglicemiante, alcoolul potențează acțiunea acestora (25).

c) Interacțiuni.

- Pentru toate antidiabeticele (insulină, biguanide, sulfoniluree): crește glicemia. clorpromazina, corticosteroizi (administrați sistemic și local), tetracosactid, danazol, beta-adrenomimetice;

- Pentru insulină. Accentuează efectul hipoglicemiant: alcool, beta-adrenolitice, captopril, enalapril, aspirina;

- Pentru biguanide. Riscul de acidoză lactică este accentuat de alcool, diuretice (în deosebi cele de ansă), substanțe de contrast iodate;

- Pentru sulfoniluree (toate substanțele). Accentuează efectul hipoglicemiant: alcool, beta-adrenolitice, fulconazol, captopril, enalapril, miconazol (sistemic), fenilbutazona;

- Pentru tolbutamidă. Accentuează efectul hipoglicemiant: acenocumarol, cloramfenicol, sulfamidele antimicrobiene.

Rifampicina scade efectul hipoglicemiant al tolbutamidei.

14. VITAMINE

14.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Alimentația echilibrată asigură necesarul tuturor vitaminelor, cantitativ și calitativ. Necesarul zilnic variază în funcție de vârstă, sex, greutate, gen de activitate, boli acute sau cronice, climă. Necesarul zilnic în substanțe alimentare, pentru adult este indicat în tabelul nr.33 (91).

Se menționează că necesarul alimentar este puțin modificat la vârstnici, ținând seama de reducerea masei musculare și nevoile metabolice mai mici în sedentarism. Se consideră necesar a recomanda vârstnicilor aceleași cantități de proteine, vitamine și minerale ca și la adulți.

Ajustări pot fi făcute îndeosebi pentru vârstnici de talie mică, mai ales femei.

Stările de hipovitaminoză sau avitaminoză pot avea patru grupe de cauze:

a) Aport insuficient, în alimentație restrictivă sau dezechilibrată, consum excesiv de alcool, scăderea apetitului, diete neștiințifice, pregătirea culinară neadecvată.

b) Tulburări de absorbție, în boli hepato-biliare, gastro-intestinale, tratamente cu antibiotice, administrarea cronică a unor medicamente (fenitoina, salazopirina etc.).

c) Creșterea consumului, în activități fizice mari, boli febrile, hipertiroidism, stress.

d) Interferarea efectelor unor medicamente, izoniazida (piridoxina), metformin (ac.folic, vit. B₁₂), fenotiazine (ac.folic), antidepresive tricyclice (ac.folic), metotrexat (ac.folic), colchicina (vit.B₁₂), colestiramina (vit.A, B₁₂, D, E, K), tetraciclina (vit.C), aspirina (vit.C), corticosteroizi (vit.C), anticoagulante (vit.D, ac.folic) (10).

Hipovitaminozele pot apărea la diverse categorii de vârstnici, de exemplu cei ce trăiesc singuri, cu tulburări mintale, care se deplasează greu, cei din azile. Unii vârstnici au plurihipovitaminoze.

Avitaminozele sunt relativ rare, în prezent.

14.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Vitaminele acționează ca biocatalizatori, influențează metabolismul intermediar, intrând în compoziția unor enzime sau participă direct la unele procese oxidoreducătoare. Cele mai multe vitamine nu au efecte farmacodinamice distincte de cele biochimice. În

Tabelul nr.33*Produse alimentare recomandate pentru adulți sănătoși**(Wilson și col., 1991)**(a se vedea comentariul din text)*

	Bărbați	Femei
Proteine, g	45 - 63	44 - 50
Vitamina A, echivalent μ g retinol	1000	800
Vitamina D, μ g	5 - 10	5 - 10
Vitamina E, mg echivalent alfa-tocoferol	10	8
Vitamina K, μ g	45 - 80	45 - 65
Vitamina C, mg	50 - 60	50 - 60
Tiamină, mg	1,2 - 1,5	1 - 1,1
Riboflavina, mg	1,4 - 1,8	1,2 - 1,3
Niacina, mg	15 - 20	13 - 15
Vitamina B ₆ , mg	1,4 - 2,0	1,4 - 1,6
Folat, μ g	150 - 200	150 - 180
Vitamina B ₁₂ , μ g	2,0	2,0
Biotina, μ g	30 - 100	50 - 100
Acid pantotenic, mg	4 - 10	4 - 7
Calciu, mg	800 - 1200	800 - 1200
Fosfor, mg	800 - 1200	800 - 1200
Magneziu, mg	270 - 400	280 - 300
Fier, mg	10 - 12	10 - 15
Zinc, mg	15	12
Iod, μ g	150	150
Selenium, μ g	40 - 70	45 - 55
Cupru, mg	1,5 - 3	1,5 - 3
Mangan, mg	2 - 5	2 - 5
Fluor, mg	1,5 - 4	1,5 - 4
Crom, μ g	50 - 200	50 - 200
Molibden, μ g	75 - 250	75 - 250

consecință, ele acționează numai în măsura în care există stări de hipo- sau avitaminoză, readucând la normal procesele biochimice perturbante.

Tiamina (vitamina B₁) se absoarbe limitat din tubul digestiv (10-15 mg pe zi), se depozitează în ficat, este metabolizată sub influența tiaminazei. Se elimină prin urină și fecale. T_{1/2} este de 0,35 ore.

Riboflavina (vitamina B₂) este bine absorbită digestiv, mai puțin în hepatită și ciroză. Se elimină prin urină și fecale. T_{1/2} este de 1,1 - 1,4 ore.

Piridoxina (vitamina B₆) este absorbită oral și excretată urinar.

Acid ascorbic (vitamina C), se absoarbe bine digestiv, la persoane sănătoase, mai puțin la cei cu hipoaciditate sau cu tranzit intestinal accelerat. Nu este depozitat în organism. Prin administrare de doze mari, crește concentrația sanguină până la pragul renal (1,4 - 2 mg%), cantitățile suplimentare eliminându-se prin urină. T_{1/2} este de 384 ore.

Retinol (vitamina A) se absoarbe digestiv, în prezența grăsimilor. Absorbția este diminuată în hepatită, ciroză, obstrucții biliare. Se depozitează în ficat, este metabolizată în proporții mari și eliminată renal. T_{1/2} este de 9 ore.

Vitamina D este folosită sub forma a cinci substanțe diferite: colecalciferol (vitamina D₃); ergocalciferol (vitamina D₂); alfacalcidol; calcitriol; calcifediol.

Vitamina D se absoarbe bine din tubul digestiv, în prezența bilei, se depozitează în ficat, suprarenale, plămâni, rinichi, splină. T_{1/2} este de 960 ore. Colecalciferolul, inactiv ca atare, este hidrolizat în ficat cu formarea de 25-hidroxicolecalciferol (25-IHCC, calcifediol), metabolitul vitaminei D cu concentrația plasmatică cea mai mare. Este transportat legat de o proteină specifică. Are acțiune vitaminică. Calcifediolul este hidroxiat în rinichi și trece în 1,25 - dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC, calcitriol), metabolitul cel mai activ al vitaminei D₃. Biogeneza 1,25-DHCC este reglată prin hormonul paratiroidian, fosforul plasmatic (stimulează) și calcitonina (inhibă).

Vitamina E se absoarbe incomplet din tubul digestiv, în prezența bilei, este depozitată în țesutul adipos și în ficat și eliminată prin fecale (50%), bilă, urină.

14.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Efectele supradozărilor vitaminelor hidrosolubile sunt puțin cunoscute, având în vedere că excesul, care depășește nevoile fiziologice, este eliminat relativ repede. Mai importante sunt consecințele supradozărilor vitaminelor liposolubile, care se cumulează în organism.

Tiamina produce fenomene alergice (inclusiv șoc anafilactic), grețuri, vome, iritabilitate.

Piridoxina poate produce ataxie, parestezie periorală, greutate în mâini și picioare, pierderea simțului poziției și vibrațiilor, a percepției durerii, temperaturii, simțului tactil, a reflexelor membrilor.

Nicotinamida produce vasodilatație cutanată, prurit, grețuri, erupții, favorizează steatoza hepatică, agravează astmul.

Acidul ascorbic la doze mari (1g pe zi) poate produce diaree, predispune la litiază oxalică urinară.

Retinolul produce anorexie, prurit, piele uscată, tumefacții ale oaselor, hepatosplenomegalie, nistagmus.

Vitamina D produce vomă, hipercalcemie, astenie, somnolență, cefalee, anorexie, grețuri, dureri abdominale, diaree, poliurie, hipotensiune arterială, dureri musculare și osoase.

14.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

Vitaminele au o largă utilizare și sunt consumate în cantități impresionante, atât pe baza prescripțiilor medicale, cât și ca automedicație. O mare parte din consumul vitaminelor este nejustificat și abuziv. În general, vârstnicii au nevoie de vitamine și substanțe minerale pentru a trata unele tulburări fiziologice, a suplini o alimentație insuficientă sau dezechilibrată. Necesitățile reale, în acest sens, nu sunt bine cunoscute.

O formă curentă de administrare sunt produsele multivitaminice în care vitamina D nu trebuie să depășească 1000 U.I., iar acidul folic trebuie exclus. Administrarea este necesară îndeosebi în timpul iernii.

Se disting trei categorii de situații în care se utilizează vitaminele.

a) Hipovitaminoze. Fiecare din cele trei situații menționate la Baze fiziopatologice necesită o cunoaștere corectă, o estimare obiectivă a existenței stării de hipovitaminoză și o abordare complexă, în primul rând, cauzală. Aportul vitaminelor, sub forma diferitelor preparate farmaceutice, poate fi justificat și necesar numai în cazurile care nu pot fi rezolvate prin tratarea etiologică. Și atunci, dozele administrate trebuie să fie cât mai apropiate de limitele necesarului fiziologic, ținând seama de parametri importanți (vârsta, sexul, categoria de efort fizic etc.) ai fiecărui caz în parte. Dozele care depășesc mult acest necesar nu pot fi justificate. Dacă prin alimentele consumate aportul vitaminelor este asigurat, ceea ce se poate realiza în numeroase cazuri, suplimentarea dietei cu vitamine este nerațională și inutilă.

b) În scop profilactic și pentru indicațiile numite uneori "specifice" (pentru acoperirea unor cerințe normale). Un mare număr de oameni, de toate vârstele, folosesc multe vitamine, adesea preparate polivitaminice, cu sau fără adaosuri de săruri minerale, în doze care depășesc de mai multe ori necesarul zilnic fiziologic, pentru efectele presupuse "tonice". În această categorie intră și indicațiile vitaminelor ca "suplimente ale alimentației", pentru acoperirea unor "cerințe normale", sau drept "corectoare metabolice" ale manifestărilor caracteristice vârstei înaintate, unor infecții acute sau cronice etc. În multe cazuri este vorba de un consum nejustificat, întrucât în literatura medicală nu s-au adus demonstrații privind justetea acestor indicații, în afara stărilor de hipovitaminoză.

c) Pentru tratarea unor suferințe fără legătură cu deficitul de vitamine. Indicațiile respective, numite uneori "nespecifice", se bazează, în gândirea celor care le practică, pe așa numitele "acțiuni farmacologice proprii" ale vitaminelor, diferite de efectele lor

biochimice, fiziologice. Din nefericire, majoritatea acestor "acțiuni proprii" nu au fost demonstrate semnificativ, nici experimental și nici clinic. În practica terapeutică, în cazurile de acest gen, se folosesc doze mari, uneori excesive ("terapie megavitaminică"), fără ca prin aceasta să se fi ajuns la dovezi obiective privind eficacitatea vitaminelor. Exemplul elocvent îl reprezintă unele suferințe ale aparatului cardiovascular și multe boli degenerative ale aparatului locomotor, care sunt tratate cu serii repetate de vitamine din complexul B, în doze mari, pe cale injectabilă, cu toate că efectele favorabile, atunci când apar, sunt în mare parte placebo. În schimb, nu se trag toate foloasele pe care le pot oferi, pentru aceste boli, tratamentele balneofizioterapice. Sau, folosind corect aceste tratamente, se mai adaugă, inutil și vitamine.

15. SUBSTANȚE MINERALE

15.1. CALCIUL

15.1.1. Baze fiziopatologice

Organismul uman conține 1-1,5 kg calciu (2% din greutatea sa). Ce mai mare parte (90%) se găsește în oase și dinți ca fosfat tricalcic, carbonat și fluorură. O cantitate mai mică se găsește în mușchi și lichidul extracelular (10g). Calcemia normală este de 4,5-5,5 mEq/l (9-11 mg/100ml; SI=2,25-2,75 mmoli/l). Calciul din sânge se găsește ionizat (55%) și legat de proteine (45%).

Începând din decada a cincea a vieții, masa oaselor scade, mai mult la femei, mai puțin la bărbați. Pierderea inițială este de 0,3-0,5% pe an, din masa maximă atinsă la vârsta adultă. După menopauză ritmul pierderii ajunge la 5-6% pe an, scăzând evident după 10 ani. În tot cursul vieții femeile pierd circa 35% din corticala oaselor și 50% din osul trabecular. Factorii care contribuie la pierderea masei oaselor sunt deficiența estrogenilor, scăderea greutății corpului, inactivitatea fizică, aportul scăzut de calciu, fumatul, alcoolul, unele medicamente și boli.

Importanța osteoporozei rezidă în corelațiile directe cu fracturile, a căror incidență crește cu vârsta. Localizările mai importante sunt colul femural (50% din fracturi apar la persoane peste 80 de ani și 80% la femei), vertebre (în Anglia, 2,5% din femei la 60 ani și 7,5% la 80 ani), radius (20).

15.1.2. Farmacodinamie, Farmacocinetică

Calciul este utilizat sub formă de gluconat, lactat, gluconolactat, clorură, glubionat (gluconat lactobionat). Calciul are absorbție digestivă bună, favorizată de mediul acid, vitamina D, vitamina C, hidrați de carbon, proteine. Absorbția este scăzută de alimentele bogate în fosfați, oxalați, acid fitic și în diaree. Calciul se excretă prin urină (150 mg/zi, 20-40% din calciul eliminat zilnic) și prin fecale (600 mg/zi, 60-80%). Calciul are un bilanț negativ în osteomalacie, osteoporoză, hipertiroidism, hiperparatiroidism, inanție.

15.1.3. Farmacoterapie, Farmacografie

La vârstnici, calciul este indicat în tratamentul osteoporozei și osteomalaciei diagnosticate, cel puțin pentru a opri agravarea (decalcifierea). Nu este dovedită eficacitatea

în tratamentul preventiv. În osteoporoză declarată, calciul este recomandat când există simptome evidente, de exemplu rahialgii, fractură de col femural. Eficiența pe termen lung urmează a fi demonstrată.

În osteomalacie, calciul se asociază cu vitamina D. În lipsa asocierii, vitamina menține calcemia la valori bune, dar favorizează decalcifierea.

Administrarea calciului se face oral. Gluconatul de calciu 600mg de 2 ori pe zi. Lactat de calciu 500mg de 2 ori pe zi. Se evită administrarea calciului injectabil, la vârstnici.

15.2. POTASIUL

15.2.1. Baze fiziopatologice

Potasiul este cationul principal al lichidului intracelular, în care se găsește 98% din cantitatea totală a organismului (180g). În plasma umană concentrația potasiului este de 3,5-5mEq/l (20mg%) (SI=3,5-5mmoli/l).

Raportul K_e/K_i (potasiul extracelular/intracelular) este 1/30-1/70. Secrețiile digestive conțin în medie 10mEq/l potasiu. Pentru a menține concentrația crescută a potasiului în interiorul ei, celula depune un travaliu metabolic, pe seama metabolismului glucidic. Aportul de potasiu (aproximativ 3g/zi) (60-100mEq) este asigurat mai ales prin ingestia de vegetale și carne.

Homeostazia potasiului este modificată la vârstnici, existând tendința la hiperkaliemie, ca urmare a unor mecanisme complexe (scăderea filtrării glomerulare și a secreției aldosteronului, care modifică eliminarea, diminuarea efectelor insulinei și a mecanismelor adrenergice, care influențează transportul potasiului prin membrana celulară).

Lipsa potasiului poate fi consecința eliminării urinare crescute, la diabetici sau în cursul tratamentului cu saluretice și pierderilor prin scaune diareice repetate. Uneori poate exista un aport potasic insuficient.

15.2.2. Farmacodinamie, Farmacocinetică

Potasiul se administrează sub formă de clorură, adipat, aspartat, lactat.

Absorbția digestivă este bună. În 24 ore, circa 95% din cantitatea ingerată se elimină prin urină.

15.2.3. Farmacoterapie, Farmacografie

Tratamentul cu potasiu este unul de substituție și se aplică justificat numai în cazurile de hipokaliemie adevărată (definită ca o lipsă de calciu intracelular). Tulburările însoțite de un bilanț potasic negativ se întâlnesc în diaree, acidoză diabetică, tratament cu diuretice care elimină potasiul și cu corticosteroizi.

Cazurile cu deficit potasic care nu răspund favorabil la tratamentul de substituție

trebuie suspectate și de deficit în magneziu. Hipokaliemia poate fi concomitentă unei alcaloze hipocloremice. În aceste cazuri efectele optime se obțin evident cu clorură de potasiu.

Administrarea sărurilor de potasiu se face, în mod obișnuit, pe cale orală. În urgențe sau când calea orală este inabordabilă este necesar să se recurgă la perfuzii i.v.

Sărurile de potasiu nu se administrează în aceleași prize cu salureticele care favorizează eliminarea urinară a potasiului. Administrarea sărurilor de potasiu este contraindicată în timpul tratamentului cu antagoniști ai aldosteronului, care rețin potasiul. Dintre sărurile de potasiu se utilizează curent clorura de potasiu, de preferință în comprimate cu eliberare lentă sau efervescente, care conțin 6-12 mmoli/comprimat și din care se administrează 4-6 pe zi.

În administrarea intravenoasă se fac perfuzii cu soluție de clorură de potasiu conținând 20 mmoli în 500ml sol. glucoză 5% sau ser fiziologic, durata unei perfuzii fiind de 4-6 ore.

Aportul de potasiu poate fi asigurat în unele cazuri din surse alimentare, suc de portocale sau de tomate.

15.3. SODIUL

15.3.1. Baze fiziopatologice

Organismul uman conține aproape 100g sodiu, sângele având 136-145 mEq/l (SI=136-145 mmoli/l), spațiul interstițial 132 mEq/l și lichidul intracelular 20 mEq/l.

Organismul vârstnicilor normali nu prezintă modificări privind conținutul de sodiu, potasiu, ioni de hidrogen, lichidul extracelular. Datorită tulburărilor posibile ale mecanismelor de adaptare, în cursul unor suferințe acute pot apărea dereglări hidro-electrolitice. Vârstnicii au tendința de a pierde sodiul, prin scăderea reninei și aldosteronului. În condiții de restricție sodică, organismul vârstnicilor tinde să scadă eliminarea ionului respectiv, dar reglarea se face lent.

Creșterea volemiei prezintă un risc mai mare la vârstnici, iar reechilibrarea se face mai lent, datorită scăderii filtrării glomerulare și a sensibilității reflexului baroreceptor.

Depleția de sodiu se poate datora administrării de saluretice, în diaree severă, în insuficiență suprarenală sau antehipofizară, după efort fizic intens sau sub acțiunea încălzirii excesive.

Retenția de sodiu poate avea drept cauze insuficiența cardiacă, suferințe renale, administrarea unor medicamente ce conțin sodiu (alginat de sodiu, antiacide), sau care diminuează eliminarea acestuia (carbenoxolon, antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi, unele antihipertensive).

15.3.2. Farmacodinamie, Farmacocinetică

Sodiul se administrează sub formă de clorură.

Se absoarbe repede din tubul digestiv și se elimină predominant prin urină, mai puțin prin secreția sudorală și prin fecale.

15.3.3. Farmacoterapie, Farmacografie

Clorura de sodiu se administrează: pentru refacerea volemiei în cazuri de pierderi exagerate de apă și sare; pentru menținerea presiunii osmotice; în stări de hiponatremie, care apar în diaree intense, insuficiență suprarenală, acidoză metabolică (intoxicații exo- și endogene), arsuri, transpirații profuze etc.

Administrarea clorurii de sodiu se face, de obicei, oral, în doză de 0,3g de trei ori pe zi sau prin consumarea unei diete cu aport crescut de sare. Cazurile speciale necesită administrarea i.v., folosind soluții izotonice (9g NaCl/l=câte 154mEq ioni Na^+ și Cl^-), hipertonică (3%, 5%, 10%, 20% NaCl) sau polielectrolitice (Ringer, Tyrode).

15.4. MAGNEZIUL

15.4.1. Baze fiziopatologice

Toate țesuturile organismului conțin magneziu (în oase 0,1%, în plămân 0,07%). Concentrația magneziului în ser este 1,5-2,5 mEq/l (1,8-3mg/100ml; SI=0,75-1,25 mmoli/l). Cea mai mare parte din magneziul seric este ionizată. Nevoia zilnică de magneziu este de 0,3-0,5g și este acoperită prin consumul alimentelor vegetale.

Diureticele care elimină potasiul pot produce și excreția crescută a magneziului. Aceleași efecte sunt produse de corticosteroizi, digitalice, laxative. Simptomele sunt necaracteristice, astenie, diminuarea reflexelor, tendințe depresive, agravarea aritmiilor cardiace.

15.4.2. Farmacodinamie, Farmacocinetică

Magneziul acționează asupra excitabilității neuromusculare, asemănător cu calciul. Inhibă SNC, centrii ectopici cardiaci, produce vasodilatație, relaxează mușchii netezi.

Magneziul se absoarbe digestiv mai puțin decât ioni monovalenți (sodiul, potasiul). Se elimină renal și prin fecale.

Dieta acidifiantă crește eliminarea urinară a magneziului.

15.4.3. Farmacoterapie, Farmacografie

Magneziul poate fi util în convulsii, tetanos, tahicardie paroxistică ventriculară, extrasistolia prin supradozarea digitalicelor, hipomagneziemie, tulburări spastice ale mușchilor netezi și striati.

Se administrează sulfat de magneziu 10ml sol.20%, i.m. sau i.v. lent, iar oral, sub formă de diferite săruri.

16. ANABOLIZANTE

16.1. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Steroizii anabolizanți au efect pozitiv asupra anabolismului proteic, dar și unul de tip androgen (masculinizant) și psihotonic, favorizând activitatea și aportul alimentar.

Unii anabolizanți se absorb digestiv și pot fi administrați oral (metandienon, stanozolol, metandriol). Alții se absorb bine pe cale parenterală (nandrolon, trenbolon).

16.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Anabolizantele pot produce pozitivarea testelor funcționale hepatice, icter prin colostază, edeme. La bărbați pot favoriza hipertrofia de prostată. Au fost incriminate și în tumorile hepatocelulare.

16.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

Anabolizantele sunt indicate în stări cu bilanț azotat negativ, în afecțiuni cronice consumptive, la denuțiți, convalescenți, insuficiența renală cronică, hepatite cronice. În corticoterapie, distrofie musculară, arsuri, escare, după intervenții chirurgicale mari, în fracturi cu consolidare întârziată. La vârstnici pot avea efecte generale favorabile, deși este nejustificată utilizarea lor ca "tonice".

În mod curent se folosește nandrolon fenilpropionat în doză de 50mg, administrată i.m.. Substanța poate fi administrată și la femei, la care nu apar efecte masculinizante.

În doze mai mari (150mg nandrolon decanoat pe săptămână), administrată mai mult timp se pot obține efecte favorabile în cașexia din epitelionul mamar, în anemii refractare sau aplazii medulare, în uremie terminală. Aceste doze nu pot fi folosite la femei vârstnice, la care pot produce fenomene de virilizare (pilozitate pe față, îngroșarea vocii).

În osteoporoza senilă, steroizii anabolizanți (stanozolol, nandrolon) ar favoriza calcifierea și ar împiedica decalcifierea. Masa osului poate crește cu 5-10%.

Printre substanțele recomandate este de menționat stanozolol, 5mg/zi.

17. ANTICOAGULANTE ȘI ANTITROMBOTICE

17.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Boala trombotică venoasă se manifestă la vârstnici mai ales ca tromboze ale venelor profunde și embolie pulmonară. Frecvența acestora crește cu vârsta, datorită unor factori favorizanți ca boli cardiace, varice, obezitate, imobilizare, operații chirurgicale, administrarea diureticelor. Boala trombotică venoasă nu este întotdeauna diagnosticată corect și la timp. Se apreciază că circa două treimi din bolnavii cu tromboză venoasă profundă nu prezintă simptome evidente și 90% din emboliile pulmonare fatale nu sunt diagnosticate înainte de deces (10).

17.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele antitrombotice sunt clasificate în trei grupe, după mecanismul de acțiune.

a) Anticoagulante

- Naturale (heparine, enoxaparina, ancrod, hirudina);
- De sinteză (orale) (cumarine, indandione).

b) Antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina).

c) Fibrinolitice (streptokinaza, urokinaza, stanozolol, xantiol nicotinat).

Heparina, substanță naturală, ester polisulfuric al mucoitinei, folosită curent sub formă de sare sodică, solubilă în apă, nu se absoarbe pe cale orală. După injectare se absoarbe repede, este metabolizată parțial, rapid de heparinază și se elimină urinar.

$T_{1/2}$ este de 1,5-2 ore. Durata acțiunii, după injectare i.v., este dependentă de doza administrată: 1/2 ore după 15mg, 3-4 ore după 60mg.

Heparina are acțiune anticoagulantă in vivo și in vitro. Împiedică reacția trombinei cu fibrinogenul (acțiune antitrombinică), transformarea protrombinei în trombină (acțiune antiprotrombină), formarea tromboplastinei, aglutinarea și deci ruperea trombocitelor.

Previne formarea trombilor, prelungește timpul de coagulare, nu modifică timpul de sângerare.

Enoxaparina este o heparină cu masa moleculară mică (4500 daltoni). Are efect intens antifactor X (Stuart-Prower) și slab antifactor II (antitrombinic), fiind antitrombotic cu

acțiune imediată și de durată, fără a modifica testele globale de coagulare. După injectarea s.c. se absoarbe repede. Activitatea plasmatică maximă se manifestă la 3 ore. $T_{1/2}$ este de circa 4 ore la adulți și 6-7 ore la vârstnici. Acțiunea unei doze durează circa 24 ore.

Anticoagulantele cumarinice (orale) se absorb bine digestiv. Substanțele din această grupă se deosebesc între ele din punct de vedere farmacocinetic. Latența și durata de acțiune sunt: 6-10 ore, respectiv 36-72 ore pentru etilbiscumacetat; 24-48 ore, respectiv 48 ore pentru acenocumarol; 36-72 ore, respectiv 2-4 zile pentru warfarină.

Anticoagulantele orale au efect numai *in vivo*, acționând ca antivitamină K. Blochează sinteza hepatică a factorilor II, VII, IX, X. Cresc timpul de retracție a cheagului, diminuează adezivitatea plachetelor, pot împiedica dezvoltarea trombilor. Acțiunea anticoagulantelor orale este influențată de factori individuali și genetici.

17.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Heparina produce accidente hemoragice la supradozare și când nu sunt cunoscute contraindicațiile. Vârstnicii sunt mai susceptibili la acțiunea heparinei. Manifestările hemoragice pot fi renale, cerebrale, digestive, hemotorax.

Alte efecte adverse ale heparinei sunt reacții anafilactice (mai ales în cazul administrării îndelungate, în doze mici și întrerupte), alopecie, osteoporoză (cu fracturi spontane de vertebre sau de coaste), trombopenie (poate apărea și după 7 zile de tratament cu heparină și este foarte gravă).

Enoxaparina poate produce accidente hemoragice în prezența unor factori de risc, trombopenie, erupții alergice.

Anticoagulantele orale au efecte accentuate la vârstnici, la aceasta contribuind starea funcțiilor ficatului și rinichilor, ca și tulburările vasculare. Între 5-20% din bolnavii vârstnici cu embolie pulmonară, tratați cu anticoagulate, pot face complicații hemoragice (2/13). De asemenea, sunt mai susceptibili cei debili, hepatici, cașectici, renali. Sunt mai greu maniabile și produc efecte adverse mai frecvente decât heparina. Maniabilitatea lor este cu atât mai mică cu cât latența acțiunii și durata ei sunt mai mari.

Accidente hemoragice sunt mai frecvente și în stări de hipovitaminoză K (de origine alimentară sau datorită unor tulburări hepatice), ulcer gastro-duodenal, colită ulceroasă, tulburări respiratorii. Hemoragiile se pot manifesta la nivelul plăgilor operatorii, ca hematurie, epistaxis, hematemeză, melenă, hemoptizie, hematom intracranian.

Anticoagulantele orale prezintă riscuri crescute la bolnavi peste 70 ani, la care pot produce ramolism cerebral. Riscul este mai mare la persoane cu tulburări vasculare cerebrale evidente.

Acidul acetilsalicilic

Produce frecvent efecte adverse digestive, inclusiv hemoragii gastro-duodenale, mai ales la persoane cu ulcer digestiv sau hernie hiatală.

Streptokinaza

Produce frecvent hemoragii la vârstnici.

17.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice.

Tratamentul anticoagulant se instituie imediat după stabilirea diagnosticului de tromboză venoasă sau embolie pulmonară. În principiu, fiind vorba de cazuri acute, care necesită un efect imediat, se începe cu heparină și se continuă cu anticoagulante orale. Uneori se începe cu heparină și cumarinic și se oprește heparina când se instalează eficacitatea anticoagulantului oral. În toate cazurile când se începe administrarea unui anticoagulant cumarinic se ține seama de perioada de latență a efectului. Pentru tratamentul de durată al trombozei venoase profunde heparina nu este suficientă, indicația fiind pentru anticoagulante.

Anticoagulantele reduc complicațiile tromboembolice după operațiile pe abdomen sau ortopedice la vârstnici. Sunt recomandate perioade scurte de tratament cu heparină, dextrani i.v., cumarinice oral, împreună cu mobilizare precoce.

Anticoagulantele se administrează perioade prelungite, cu indicații precise și evaluând atent contraindicațiile. În această categorie intră fibrilația atrială, bolnavi cu proteze vasculare, stări postaccidente vasculare cerebrale embolice. După o embolie pulmonară, anticoagulantele se administrează timp de 3-6 luni. Dacă riscul de embolie persistă, tratamentul trebuie urmat un timp nedefinit. După un prim episod de tromboză, terapia cu anticoagulante poate fi aplicată timp de cel mult 4 săptămâni, cu un raport optim beneficiu-risc. După alte opinii este necesară administrarea timp de cel puțin 4 luni. După un episod repetat de tromboză, terapia trebuie să dureze minimum 3 luni. Anticoagulantele orale și acidul acetilsalicilic pot fi utile după episoade de ischemie cerebrală tranzitorie.

Administrarea la vârstnici a anticoagulantelor cumarinice, acidul acetilsalicilic, sulfpirazonei, în perioade post infarct miocardic, este privită cu rezerve de unii autori.

Heparina este indicată și în chirurgia cardiacă și vasculară, în hemodializa prin rinichi artificial, în circulația extracorporeală.

Nu s-au adus dovezi evidente de eficacitate a anticoagulantelor în angina pectorală, arterite periferice, demență.

b) Heparina.

Se administrează curent i.v., mai rar s.c., niciodată i.m., întrucât există pericolul apariției unui hematom masiv.

Dozele uzuale de heparină la vârstnici sunt:

- pentru acțiune curativă 7500-10000 U.I. de 3 ori pe zi sau 12000 U.I. de 2 ori pe zi, ambele s.c. sau i.v. în bolus sau 15000-25000 U.I. în 24 ore în perfuzie i.v.

- pentru efect profilactic 5000 U.I. de 3 ori pe zi, s.c. sau i.v.

În embolia pulmonară doza inițială de heparină este de 10000 U.I., urmată de perfuzie i.v., sub controlul testelor de laborator. Administrarea se face câteva zile, timp în care se începe terapia cu anticoagulante cumarinice.

Tratamentul curativ necesită uneori supraveghere, care se realizează prin determinarea testului timpului de cefalină activată (TCA) (normal 30 secunde; pentru eficiența

terapeutică acesta se va menține la valori de 2-4 ori mai mari decât cea normală). Dacă acesta nu se poate efectua se determină timpul de coagulare (Lee-White), care are valori normale de 4-8 (5-10) minute. Eficiența terapeutică a heparinei se manifestă prin valori ale acestui timp de 2-3 ori peste normal.

Tratamentul profilactic, efectuat cu doze mai mici, nu necesită, în principiu, urmărirea prin teste de laborator.

Apariția de accidente hemoragice, ca urmare a administrării heparinei, impune oprirea tratamentului, suficientă de cele mai multe ori. Dacă s-au administrat doze mai mari de heparină poate fi necesară administrarea ca antidot a protaminei sau a transfuziilor de sânge.

Acțiunea anticoagulantă a heparinei este accentuată de alcool, aspirină, alte antiinflamatoare nesteroidiene, ticlopidina, cumarinice, moxalactam, și este diminuată de digitală, tetraciline, nicotină, antihistaminice. Se impun precauții la asocierea heparinei cu dextran și cu corticosteroizi sistemici (al căror risc hemoragic este crescut).

Calciparina (heparinat de calciu) are efecte asemănătoare heparinei sodice. Se administrează s.c. 5000-10000 u.i. la 12 ore. Este indicată în cazurile care necesită administrarea prelungită a heparinei, pentru prevenirea și tratamentul tromboemboliilor, în infarct miocardic.

c) Enoxaparina.

Se administrează ca profilactic al bolii tromboembolice venoase, îndeosebi în chirurgie ortopedică și generală.

La bolnavi fără risc tromboembolic major se injectează s.c. 20 mg pe zi, într-o administrare. În cazuri cu risc tromboembolic mare, mai ales în chirurgia ortopedică, se injectează s.c. 40mg într-o singură administrare zilnică. Prima injecție se face cu 12 ore înainte de intervenție. Durata medie a tratamentului este de 7-10 zile.

d) Anticoagulante orale.

Se administrează în doze inițiale (de atac) și doze de întreținere, în cantități și la intervale diferite, dependente de particularitățile farmacocinetice.

Acenocumarol, inițial 5-15 mg pe zi, 2 zile, întreținere 2-6 (1-10) mg pe zi, într-o priză.

Etilbiscumacetat, inițial 0,7-1,0 g pe zi, în 2-4 prize, întreținere 100-500 mg pe zi.

Warfarina, inițial 5-10 mg în prima zi, 3-5 mg a doua zi, întreținere 2-10 mg pe zi.

Administrarea anticoagulantelor cumarinice impune cu necesitate urmărirea efectelor prin teste de laborator.

Timpul de cefalină activată (TCA), (normal 30 secunde), trebuie să aibă de 1,5-1,8 ori valoarea normală pentru a se asigura eficacitatea tratamentului.

Timpul de protrombină (Quick) (normal 12 secunde) trebuie să fie de 2-2,5 ori mai mare, deci circa 30 secunde.

Testele trebuie efectuate zilnic, în primele zile de tratament cu anticoagulante cumarinice, pe baza valorilor obținute, făcându-se ajustarea dozelor. Ulterior, după stabilirea dozei de întreținere, testele se repetă mai rar, fără a depăși o lună.

Dacă în timpul tratamentului cu anticoagulante apar boli intercurrente sau se administrează și alte medicamente, se consultă atent datele privind interacțiunile posibile și dozele de anticoagulant se modifică corespunzător, sub controlul obligator al testelor de laborator.

e) Interacțiunile anticoagulantelor.

Atenție! Substanțele scrise în aldine nu se asociază cu anticoagulante. Cele în *cursive* necesită monitorizarea timpului de protrombină, eventual reducerea dozelor de anticoagulante.

A c c e n t u e a z ă efectul anticoagulantelor: acid etacrinic, acid nalidixic, acid flufenamic, acid mefenamic, alcool (cantități mari, consum acut), aminoglucozide, *anabolizante*, *androgeni*, alopurinol, amiodarona, ampicilina, antidepresive tricyclice, antiinflamatoare nesteroidiene, antihistaminice, aspirina, benzodiazepine, cimetidina, chinina, chinidina, clofibrat, *cloralhidrat*, cloramfenicol, cotrimoxazol, cefaloridina, clorpropamida, ciclofosfamida, cicloserina, danazol, dextrotiroxina, diazoxid, dipiridamol, disopiramid, disulfiram, eritromicina, fenformin, *fenilbutazona*, fenitoin, fenoprofen, glucagon, guanetidina, heparina, hidroxizina, hormoni tiroidieni, izoniazid, indometacin, metronidazol, metildopa, metilfenidat, metotrexat, miconazol, *moxalactam*, neomicina, nortriptilina, *oxifenbutazona*, *oximetolon*, propiltiouracil, paracetamol, salicilați, sulfpirazona, sulfamide retard, tetraciclone, tolbutamid, *triclofos*, vitamina A (doze mari), vitamina E.

D i m i n u ă efectele anticoagulantelor: alcoolismul cronic, *barbiturice*, antiacide, carbamazepina, clorpromazina, *colestiramina*, colestipol, contraceptive, corticosteroizi, digitalice, estrogeni, furosemid, *glutetimida*, griseofulvina, haloperidol, primidona, meprobamat, mercaptopurina, rifampicina, spironolactona, teofilina, vitamina C.

Dacă, în cursul tratamentului cu anticoagulante cumarinice, apar hemoragii mici, este suficientă adesea oprirea administrării. În cazuri mai grave se procedează, în plus, la administrarea de vitamină K, 1-5 mg fitomenadionă i.v., cunoscând, însă, că efectul acesteia nu se manifestă înainte de 6 ore. Dacă hemoragia este importantă se recurge la transfuzie cu sânge proaspăt.

f) Dextrani.

Au fost recomandați pentru prevenirea tromboemboliilor după operații chirurgicale. Trebuie luate în considerare riscurile de supraîncărcare hidrică și manifestările anafilactice. Insuficiența renală reprezintă o contraindicație importantă.

g) Acidul acetilsalicilic.

Este recomandat în atacul ischemic tranzitor în doză de 0,15-1,0 g pe zi. Nu necesită control de laborator.

h) Streptokinaza.

Se administrează ca fibrinolitice numai în cazuri selecționate și sub atentă supraveghere de specialitate.

La bolnavi având peste 75 ani, care fac infarct miocardic acut, tromboliza i.v. cu streptokinază sau urokinază, asociată cu heparină, aspirină și nitrați a avut efecte

favorabile semnificative, din punct de vedere al mortalității, fracției de ejeție a ventriculului stâng și insuficienței cardiace (13/11).

Streptokinaza se folosește ca atare sau sub forma unui complex plasminogen-streptokinaza-p-anisoil, denumit anistreplase. Complexul triplu previne acțiunea complexului dublu, plasminogen + streptokinază, de activare a plasminogenului la plasmină.

După injectare i.v. a complexului triplu, se eliberează complexul dublu, activ, care transformă plasminogenul în plasmină.

Anistreplase are acțiune trombolitică, eficace în infarctul miocardic acut. Se administrează o singură injecție i.v. cu 30 unități, în 4-5 minute, în cel mult 6 ore de la debutul infarctului. După aceasta urmează administrarea anticoagulantelor.

18. ANTIHEMORAGICE (HEMOSTATICE și ANTIFIBRINOLITICE)

18.1. FARMACODINAMIE

Clasificare

a) Hemostatice generale (sistemice):

- Specifice (vitaminele K, factori ai coagulării, protamina);
- Nespecifice (carbazocrom, etamsilat, batroxobina, estriol succinat).

b) Hemostatice locale:

Fibrina, fibrinogen, trombina, gelatina, sărurile de fier, aluminiu, cupru, fenazona, oxicheluloza.

c) Antifibrinolitice:

- Aminoacizi (acid aminocaproic, acid tranexamic, acid aminometilbenzoic);
- Inhibitori de proteinaze (aprotinina).

Hemostaticele specifice sunt active în hemoragii datorate deficitului unor factori ai coagulării: vitaminele K, în deficit al factorilor complexului protrombinic (II, VII, IX, X), factorul VIII (antihemofilic A), factorul IX (antihemofilic B) și fibrinogenul, în carența acestora, protamina este antidot al heparinei. În terapeutică se folosesc vitamina K₁, naturală (fitomenadiona), vitamina K₂ (fitomenadiol fosfat sodic) și vitamina K₃, sintetică, (menadiona natriubisulfit).

Vitaminele K intervin în sinteza hepatică a protrombinei și proconvertinei. Protrombina crește în sânge după 3-8 ore de la administrarea vitaminei. Acțiunea nu apare la bolnavi cu suferințe hepatice evidente. Este inactivă în hemoragii din hemofilie, purpură, scorbut, anemie aplastică.

Hemostaticele nespecifice sunt active în hemoragii traumatice, chirurgicale, fără deficit al factorilor coagulării. Acționează asupra vaselor (vasoconstricție, diminuarea permeabilității) (carbazocrom, estriol succinat) sau asupra coagulării, (favorizând-o) (etamsilat, batroxobina).

Antifibrinoliticele inhibă fibrinolizina și alte enzime proteolitice (kalidinogenaza, chimotripsina, tripsina). Acidul aminocaproic este și antialergic, slab antiinflamator, simpatomimetic.

18.2 FARMACOTOXICOLOGIE

Vitamina K₁ este mai puțin toxică, producând efecte adverse numai la doze mari. Vitamina K₃ poate produce anemie hemolitică, methemoglobinemie, tulburări hepatice și renale.

Acidul aminocaproic produce rareori grețuri, diaree, hipotensiune, amețeli, erupții cutanate.

Aprotinina poate produce grețuri, vărsături, diaree, mialgii, erupții, bronhospasm, dispnee, tahicardie, transpirații difuze, tromboflebită locală.

18.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Vitaminele K sunt indicate în stările de hipovitaminoză (datorate aportului insuficient de bilă prin litiază biliară, neoplasm de cap de pancreas; absorbției diminuate după operații pe tubul digestiv; în diaree cronică; când ficatul nu sintetizează suficient protrombina, în hepatite, ciroză; în urma tratamentului cu antibiotice cu spectru larg care inhibă microorganismele saprofite, producătoare de vitamină K). Vitaminele K sunt folosite ca antidot al anticoagulantelor cumarinice, dar hemostaza se produce după 3-8 ore de la administrarea vitaminelor, nefiind active ca medicație de urgență. Se administrează i.v. lent, 1/2-1 fiolă pe zi. Ca antidot al cumarinicelor 2-8 fiole pe zi.

b) Carbazocrom este util în hemoragii prin creșterea permeabilității capilare la nivelul tubului digestiv, aparatului respirator, retinei, uterului, în purpură. Profilactic în urologie, ORL, chirurgie pulmonară, ginecologie. Carbazocrom se administrează 1,5-4,5 mg pe zi, în perfuzie i.v. lentă, după diluare în soluție glucoză 5% sau clorurosodică 0,9%.

c) Etamsilat și batroxobina se administrează în intervenții chirurgicale pe țesuturi bogat vascularizate din ORL, ginecologie, stomatologie, oftalmologie, urologie, în hematemeză, epistaxis, metroragie, hematurie.

Etamsilat poate fi administrat: profilactic, i.v. sau i.m., 250-500 mg cu o oră înaintea intervenției și ulterior, la 4-6 ore repetat; curativ, inițial i.v. sau i.m., 250-500 mg, apoi întreținere cu 500-1000 mg pe zi.

Batroxobina se administrează s.c. sau i.v., 1-2 u.i. pe zi.

d) Acidul aminocaproic este activ în hemoragii prin creșterea fibrinolizei, în metroragii, hemoptizii, accidente alergice. Se administrează i.v. în bolus sau perfuzie, inițial 5 g, apoi 1-1,25 g la fiecare oră. Doza maximă este de 30 g în 24 ore; oral, aceleași doze.

e) Aprotinina este utilă în pancreatita acută, în administrare precoce. Se administrează numai i.v., inițial 500000 u.i. injectate lent, apoi perfuzie cu 50000 u.i., pe oră sau injecții lente cu 200000 u.i. la 4-6 ore, până la oprirea hemoragiei.

19. ANTIANEMICE

19.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

19.1.1. Modificări datorate vârstei

Hematiile vârstnicilor au o durată de viață normală. Diametrul mediu și volumul corpuscular mediu sunt crescute, ca și fragilitatea osmotică. Rata hemolizei scade cu vârsta, datorită creșterii colesterolului în membrana hematiilor. Hematocritul și volumul sângelui scad după 80 de ani. Hemoglobina scade, după 60 de ani, cu 1 g/dl și în anii următori cu 1 g la decadă.

Hematiile vârstnicilor prezintă diminuarea enzimelor de protecție față de agresiunea oxidativă, a G-6-PD, a transaminazelor.

Fierul seric a fost găsit scăzut, la vârstnici, de unii autori, nemodificat, de alții.

Valorile normale ale fierului seric, la vârstnici, sunt de 11-14 $\mu\text{mol/l}$ (60-80 $\mu\text{g}\%$), în comparație cu 20-23 $\mu\text{mol/l}$ (110-125 $\mu\text{g}\%$), la adulți. Capacitatea de legare a fierului și transferina scad cu vârsta, având valori normale $63 \pm 12 \mu\text{mol/l}$ ($362 \pm 67 \mu\text{g}\%$), față de 53-71 $\mu\text{mol/l}$ (300-400 $\mu\text{g}\%$), la adulți.

Feritina, având la adulți 15-300 $\mu\text{g/l}$ ser, crește progresiv cu vârsta, până în decada a șaptea.

19.1.2. Aspecte patologice la vârstnici

Anemia este caracterizată prin diminuarea cu minimum 10% a numărului eritrocitelor, valorilor hemoglobinei și hematocritului. Cauzele anemiei feriprive, la vârstnici, sunt cele cunoscute și la adulți (insuficiența de aport și de absorbție, utilizarea insuficientă, pierderi crescute). Vârstnicii fac frecvent anemii secundare, în hipertiroidie, hipovitaminoza C.

La vârstnici, printre simptomele anemiei se remarcă tulburările cardio-vasculare, cerebrale, dispneea, edemele declive, amețelile, confuzia, apatia, depresia, agitația, chiar delir sau halucinații. Semnele anemiei cronice se instalează insidios. Anemia feriprivă este produsă, la vârstnici, de hemoroizi, esofagită, varice esofagiene, gastrită, ulcer gastric sau duodenal, acid acetilsalicilic, antiinflamatoare nesteroidiene, polipi, tumori maligne.

19.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Antianemice specifice:

- Fierul este medicația de substituție în anemia feriprivă;
- Cianocobalamina și acidul folic reprezintă medicația de elecție în anemii megaloblastice.

Antianemice nespecifice: androgeni, corticosteroizi, eritropoietina.

Fierul se folosește oral sub formă de sulfat feros (20% fier), glutamat feros (21-22%), gluconat feros (12%), fumarat (33%), lactat (19%). Se absoarbe limitat din tubul digestiv mai bine pe nemâncate. Absorbția fierului se face prin intermediul unor receptori specifici din mucoasa duodenului și jejunului proximal. Se absoarbe fierul sub formă de săruri feroase solubile, chelați ferici (cu aminoacizi). Fierul alimentar, trivalent, este redus de acidul clorhidric la forma feroasă, mai bine absorbită. Vârstnicii cu hipo- sau aclorhidrie absorb dificil fierul alimentar. Absorbția fierului este favorizată de acidul ascorbic, acidul succinic, cisteina și inhibată de acidul citric, acidul fitic, fosfați. Viteza absorbției, mare imediat după administrare, diminuează după 2-3 ore și revine la valorile inițiale după 4 ore. Proporția absorbită depinde de nevoile organismului, fiind mai mare la anemici. Pentru administrare injectabilă se folosesc fier-dextran sau un complex cu sorbitol.

Nevoia zilnică de fier (absorbit) este de 0,5-1 g și este acoperită printr-un aport alimentar care conține 5-10 mg. Fierul este indispensabil formării hemoglobinei și eritrocitelor.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂). În organism se găsește sub mai multe forme de cobalamine: metilcobalamina (mecobalamina), adenosilcobalamina (cobamamida), hidroxocobalamina. Absorbția lor digestivă necesită prezența factorului intrinsec. Aportul zilnic necesar este de 2-3 μ g, mai mare la vegetarieni. O alimentație rațională zilnică conține circa 5 μ g vitamină B₁₂. Este indispensabilă procesului normal de maturare a eritrocitelor. După injectare organismul reține 55% din doza de 100 μ g și 15% din 1000 μ g. Cele 150 μ g reținute după 1000 μ g se mențin în organism circa o lună.

Hidroxocobalamina are efecte asemănătoare celorlalte cobalamine. După injectare se reține în organism 90% din doza de 100 μ g și 80% din 1000 μ g, cantitatea din urmă fiind suficientă pentru 2-10 luni.

Acidul folic se găsește în alimentele uzuale, animale (mușchi de mamifere, ficat) și vegetale (legume, spanac). Nevoia zilnică este de 150-200 μ g. Într-o alimentație echilibrată se ingeră zilnic 1,5 mg. Se absoarbe din intestinul subțire. Este biologic activ după trecerea în acid folinic, sub influența cianocobalaminei și acidului ascorbic. Intervine în maturarea eritrocitelor. Nu are efect în anemii hipocrome.

19.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Fierul poate produce constipație, iritații ale mucoasei digestive cu colici și diaree. Toleranța digestivă a preparatelor de fier este diferită între produse și bolnavi. După

injectare pot apare cefalee, transpirații, grețuri, vome, febră, reacție flebitică, șoc anafilactic.

19.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

Atitudinea terapeutică în anemii este condiționată de stabilirea unui diagnostic corect.

a) Fierul este administrat curativ numai în anemii feriprive. Profilactic este util după gastrectomie (urmată de anemie feriprivă la 60% din cazuri). Se consideră că anemia feriprivă necesită tratament cu fier dacă hemoglobina este sub 12g la 100ml la bărbați și sub 11,5g la 100ml la femei.

În anemia feriprivă se administrează sulfat feros 150-300mg (30-60mg fier) de 3 ori pe zi, cu o oră înainte de masă. Doza optimă este de 100mg fier pe zi. Diferite săruri de fier au eficacitate similară. Alegerea lor pentru fiecare persoană se face după toleranța digestivă individuală.

Durata tratamentului este dependentă de gradul anemiei, în formele severe fiind necesare 4-10 săptămâni pentru restabilirea valorilor normale ale hemoglobinei și încă 3-6 luni pentru refacerea depozitelor din organism. Bolnavii care nu suportă comprimatele vor încerca preparate lichide.

În administrarea i.m. sau i.v. (atenție la tipul de preparat farmaceutic) se injectează cel mult 2ml/zi (=100 mg fier). Când este posibil administrarea parenterală se va face în perfuzii i.v., cu fier dextran diluat în ser fiziologic, durata unei perfuzii fiind de câteva ore. Nu se va face concomitent administrarea fierului oral și parenteral. Injectarea i.m. trebuie evitată, rezervându-se numai în situația când nu există preparate pentru i.v.

Anemiile din hipertiroidie, hipovitaminoza C nu răspund satisfăcător la terapia cu fier, ci numai dacă se face și un tratament cauzal corect.

b) Cianocobalamina este eficace numai în anemia megaloblastică și în ambliopia tabagică. În anemie, după 2-3 zile se restabilește hematopoieza normoblastică. În 4-8 săptămâni eritrocitele circulante ajung la nivelul normal. Au fost recomandate mai multe scheme de tratament. Inițial se injectează i.m. zilnic 100 μ g, timp de 5 zile sau 1000 μ g zilnic, timp de 7 zile. Apoi se administrează aceleași doze o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Tratamentul de întreținere se face o dată pe lună, toată viața.

Vitamina B₁₂ nu s-a dovedit eficace ca tonic geriatric, în nevralgii postzosteriene, neuropatii periferice.

c) Hidroxocobalamina se administrează i.m., inițial 1mg, repetat de 5 ori la interval de 2-3 zile, apoi 0,25mg săptămânal, până la normalizarea numărului eritrocitelor. Întreținerea se face cu 1mg la 2-3 luni.

d) Acidul folic se administrează oral, inițial 5-10 mg/zi, pentru întreținere 0,1mg/zi. Asocierea fier-acid folic nu prezintă nici un avantaj terapeutic.

20. HIPOLIPEMIANTE

20.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

20.1.1. Modificări datorate vârstei

Lipidele din plasmă sunt transportate sub forma unor complexe cu anumite proteine cunoscute ca apolipoproteine. Sunt cunoscute cinci tipuri de lipoproteine, menționate în ordinea crescândă a densității și ordinea descrescândă a dimensiunilor.

Chilomicroni, cele mai mari lipoproteine, conțin trigliceride (80-96%) și colesterol (2-12%) de origine alimentară și apolipoproteinele B-48, I₁, C-II. Prezenți în plasmă în perioada postprandială, aceasta este clarificată în timp de circa 4 ore, prin activitatea unei lipoproteinlipaze.

Lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) (pre beta) sunt principalul purtător al trigliceridelor de origine endogenă. Conțin 45-75% trigliceride și 10-23% colesterol.

Lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) provin din trigliceride hidrolizate în capilare de o lipoproteinlipază. Au o prezență tranzitorie în circulație.

Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (beta) sunt principalul purtător al colesterolului. Conțin 10% trigliceride și 45% colesterol.

Lipoproteine cu densitate mare (HDL) (alfa) conțin proporții egale de colesterol și proteine. În circulație sunt două subclase de HDL₁, HDL₂ și HDL₃.

Colesterolul și trigliceridele încep să crească, în general, după vârsta de 20 de ani, până la 50-55 ani. Creșterile sunt mai mari la bărbați. După această vârstă nu se mai înregistrează creșteri, fenomen explicat prin faptul că persoanele cu nivele ridicate nu ajung la vârste mai mari.

Dintre lipoproteine, cele mai mari creșteri se înregistrează la LDL-colesterol, în perioada dintre 15-20 ani și 60-65 ani. Creșteri mai mici se observă la VLDL-colesterol HDL-colesterol se menține aproape constant în tot cursul vieții.

20.1.2. Aspecte patologice

Este clar dovedită relația dintre colesterol și ateroscleroză. Concentrația prag a colesterolului total serie pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene ar fi 5,6 mmoli/l (217 mg%). HDL are rol protector față de ateroscleroză. Raportul optim colesterol total/

HDL este 3,5. Creșterea HDL cu 0,026 mmoli/l scade riscul aterosclerozei coronariene cu 2-3%.

Incidența aterosclerozei crește cu vârsta, fiind prezentă, în grade diferite, la toți vârstnicii. Concomitent cresc și complicațiile cardiovasculare ale aterosclerozei.

20.2. FARMACODINAMIE

Hipolipemianțele scad lipidele totale din ser și diferitele lipide și fracțiuni lipoproteice, mai ales colesterolul, trigliceridele, VLDL și LDL.

Clasificare:

a) Inhibitori ai hidroximetilglutaril coenzima A-reductazei (HMG-CoA) (lovastatin, mevastatin, pravastatin, simvastatin).

b) Fibrati (clorfibrat, acid clorfibrinic, bezafibrat, ciprofibrat, fenofibrat, gemfibrozil).

c) Liganzi ai acizilor biliari (rezine hipocolesterolemizante, colestiramina, colestipol).

d) Acid nicotinic și derivați (aluminium nicotinat, homonicotinic acid, tocoferil nicotinat).

e) Alte substanțe (dextrotiroxina, probucol, acipimox, sitosterol, piricarbat).

HMG-CoA-reductaza controlează trecerea HMG-CoA în mevalonat, de la acesta continuându-se biogeneza colesterolului. Inhibitorii enzimei diminuează sinteza colesterolului liber intracelular, determinând inducția receptorilor LDL și un clearance crescut al particulelor LDL. Scad LDL-colesterolul seric cu 35-45%, diminuează trigliceridele plasmatice și crește moderat HDL-colesterolul.

Fibrații inhibă sinteza hepatică a lipoproteinelor bogate în trigliceride și mai puțin biosinteza colesterolului. Scad cu 5-25% LDL-colesterolul. Stimulează lipoproteinlipaza, care hidrolizează trigliceridele conținute în VLDL. Au acțiune hipotrigliceridemizantă mai intensă decât inhibitorii HMG-CoA-reductazei. Gemfibrozil crește HDL-colesterol.

Liganzii acizilor biliari sunt rășini sintetice care, administrate oral, nu se absorb din tubul digestiv, fixează acizii respectivi și împiedică reabsorbția acestora din intestin, eliminându-i prin scaun și determinând, indirect, scăderea colesterolemiei.

Acidul nicotinic scade colesterolul seric (cu 15-30%), lipidele totale și trigliceridele (30-50%), crește trecerea colesterolului în acizi biliari, scade sinteza hepatică a beta-lipoproteinelor, activează lipoproteinlipaza.

Dextrotiroxina favorizează formarea acizilor biliari din colesterol, scade lipidele totale, colesterolul și beta-lipoproteinele serice.

Aciprimox acționează similar cu acidul nicotinic.

20.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Inhibitorii HMG-CoA-reductazei pot produce creșterea transaminazelor serice, a creatinfosfokinazei, miopatie, erupții cutanate, grețuri, vome. Cataracta, observată la câini tratați timp îndelungat, este foarte rară la om.

Fibrații produc fenomene dispeptice, creșterea transaminazelor, a indicelui litogenic al bilei și riscul litiazei biliare.

Liganzii acizilor biliari pot produce balonări, constipație, diminuarea absorbției acidului folic, vitaminelor liposolubile.

Acidul nicotinic poate determina congestie cutanată (atenuată prin administrarea a 100 mg aspirină cu 30 minute înainte), tulburări gastro-intestinale, hiperglicemie, hiperuricemie, creșterea transaminazelor și fosfatazei alcaline, toxicitate hepatică.

Dextrotiroxina produce tahicardie, palpitații, dureri precordiale, tremurături, hiperexcitabilitate, insomnie, tulburări digestive, scăderea ponderală.

Acipimox poate produce fenomene dispeptice, cefalee, creșterea transaminazelor serice și fosfatazei alcaline, rareori erupții cutanate.

20.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice

Deși există dovezi despre riscul hipercolesterolemiei la vârstnici, nu s-a ajuns la un acord unanim privind utilitatea tratamentului acesteia. Dieta și hipocolesterolemiantele par a avea aceeași eficacitate la vârstnici ca și la adulți.

Administrarea medicamentelor menționate trebuie făcută individualizat, luându-se în considerare bilanțul beneficiu-risc, după evaluarea stării fizice și mentale. Se recurge la medicamente numai dacă dieta hipolipidică și hipocolesterolică, controlul greutatei corporale, exercițiile fizice și abandonarea fumatului nu produc scăderea colesterolului seric.

În principiu, în hipercolesterolemia primară izolată se administrează inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, rezine hipocolesteremiante, fibrați. Se începe cu monoterapie și, în funcție de evoluție, se pot face asocieri. În hipertrigliceridemie primară izolată medicația de elecție sunt fibrații. În hiperlipidemii mixte sau combinate se începe cu fibrați (monoterapie) și se adaugă, la nevoie, rezine sau inhibitori de HMG-CoA-reductază.

b) Posologia este următoarea:

Lovastatin, inițial 20 mg o dată pe zi, la masa de seară; întreținere cu 20-80 mg/zi, în 1-2 prize, la mese.

Simvastatin, inițial 10 mg, întreținere 10-40 mg/zi.

Bezafibrat, 200 mg de 3 ori/zi, la mese; în insuficiența renală 400-200-100 mg/zi.

Fenofibrat, inițial 100 mg de 3 ori/zi, la mese; întreținere cu 200 mg/zi.

Gemfibrozil, 900 mg seara, cu 1/2 oră înainte de masă.

Ciprofibrat, 100 mg într-o priză zilnică.

Clofibrat trebuie abandonat, neavând avantaje față de ceilalți componenți ai grupei.

Colestiramina, 4-8 g, de 2 ori pe zi, cu 1/2 oră înainte de masa de dimineață și seara.

Colestipol, 5 g de 3 ori pe zi.

Dextrotiroxina, inițial 2 mg pe zi, timp de o lună; dacă este bine suportat și este necesar, se crește la 4-6 mg/zi, încă 2 luni; întreținere cu 2-4 mg/zi, 20 zile pe lună.

Acidul nicotinic, 1-6 g/zi.

Acipimox, inițial 250 mg de 2 ori/zi, la mese; la nevoie se crește la 250 mg de 3 ori/zi.

21. SUBSTITUENȚI DE PLASMĂ ȘI SOLUȚII PERFUZABILE

Clasificarea ATC cuprinde mai multe grupe de produse, având reprezentanți în Nomenclatorul de medicamente al Ministerului Sănătății din România.

1. Soluții pentru nutriție parenterală conținând aminoacizi, hidrocarbonate, emulsii lipidice.

2. Soluții care influențează balanța electrolitică conținând clorura de sodiu (singură sau asociată cu glucoza), trometamol, acid lactic.

3. Soluții care produc diureză osmotică, cu manitol.

4. Alte soluții pentru administrare intravenoasă cu glucoză, sorbitol, fructoză.

Indicațiile, contraindicațiile, modul de administrare ale acestor soluții, la vârstnici, sunt asemănătoare cu ale altor categorii de populație.

22. GLICOZIZI CARDIOTONICI

22.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

22.1.1. Modificări datorate vârstei

Toate structurile inimii prezintă modificări care se accentuează cu vârsta. Se observă calcificarea vaselor ateromatoase, inclusiv la nivelul aortei și coronarelor. Calcificarea aortei se înregistrează la 45% din bărbați și 75% din femei de peste 80 de ani. Aceasta este asociată cu ectazii vasculare și segmente stenozate. Valvele cardiace conțin mai mult collagen și se calcifică. În nodul sine-atrial scade proporția dintre miocitele nodale și stroma colagenică. Masa miocitelor nodale scade de la 50% la tineri, la 10% la vârstnici. Nodul atrioventricular suferă reducerea miocitelor în măsură mai mică. Se înregistrează hipertrofie miocardică și fibroză.

Frevența cardiacă în repaus este puțin modificată, dar diminuează capacitatea inimii de a-și crește frevența în timpul exercițiului și al altor solicitări. Scade frevența maximă cardiacă, sunt prelungite contracția isometrică și timpul de relaxare. Volumele endosistolic și endodiastolic cresc cu vârsta.

Debitul cardiac în repaus scade treptat, între 20-90 ani, scădere corelată cu insuficiența coronară. În lipsa acesteia, debitul cardiac nu este modificat. Constatările sunt valabile și în privința debitului cardiac în efort. Rezervele funcționale sunt însă scăzute la vârstnici. Scade consumul de oxigen.

Mecanismele beta-adrenergice miocardice scad la vârstnici, determinând diminuarea inotropismului. Nivelul bazal și cel stimulat al noradrenalinei cresc cu vârsta.

Sensibilitatea reflexului baroreceptor scade, vârstnicii reacționând mai lent la expansiunea rapidă a volumului intravascular și fiind deci mai susceptibili la hipotensiune ortostatică.

22.1.2. Aspecte patologice particulare

Incidența insuficienței cardiace cronice crește cu vârsta. Există unele diferențe între statistici. Pentru exemplificare, menționăm unele valori înregistrate în Suedia și Finlanda (10): pentru vârsta de 70-74 ani, 11% la bărbați și 8% la femei; pentru 75-85 ani, 16%, respectiv 12%; peste 85 ani, 53%, respectiv 48%.

La vârstnici scade eficiența mecanismelor homeostatice, care intervin în mod normal, pentru diminuarea consecințelor scăderii debitului cardiac în insuficiența cardiacă.

22.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele active în insuficiența cardiacă acționează diminuând incapacitatea miocardică, dar și consecințele nefavorabile ale dereglărilor mecanismelor homeostatice compensatorii.

Medicamentele active aparțin mai multor grupe farmacodinamice: stimulatoarele inotropismului, diuretice, vasodilatatoare, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. În capitolul de față sunt analizați glicozizii cardiotonici, medicamentele cele mai mult utilizate, din grupa stimulatoarelor inotropismului. Celelalte grupe sunt analizate în capitole separate.

Dintre glicozizii digitalici cel mai folosit este digoxina, care se absoarbe digestiv 60-75% și este metabolizată 20%. Epurarea se face predominant prin excreție urinară, 60-80% sub formă neschimbată, rata zilnică fiind 20%. Se elimină complet din organism după 3-4 zile. Concentrațiile serice terapeutice sunt de 1,0-2,5 $\mu\text{g/l}$ (1-2 nmoli/l). Latența acțiunii este de 1-3 ore după administrare orală și de 5-30 minute după administrare i.v. Efectul maxim se manifestă după 6-7 ore, respectiv 1-3 ore. $T_{1/2}$ la adulți cu funcții renale normale este 30-50 ore. $T_{1/2}$ poate fi prelungit la vârstnici cu 50% sau mai mult (până la 70 ore la cei cu scăderea funcțiilor renale), datorită eliminării renale întârziate și diminuării excreției hepato-biliare. Starea de echilibru plasmatic apare după 7-9 zile. Doza medie pentru digitalizare este de 1-2 mg. Regresiunea efectului digitalic începe după circa 18 ore. Acțiunea dispare după 4-8 zile în cazul administrării orale și 3 zile de la injectarea i.v.

Cu proprietăți farmacocinetice apropiate sunt lanatoxid C, dezacetillanatoxid C.

Digitoxina se absoarbe intestinal 95-100%, concentrația sanguină maximă atingându-se după 40-60 minute. Este epurată predominant prin biotransformare hepatică (peste 80%). Se elimină prin urină și scaun, ca atare și ca metaboliți. În cazul unor funcții renale normale, circa 30% din digitoxina administrată se excretă zilnic prin urină, din care 60-80% neschimbată. În anurie digitoxina se elimină prin fecale (excreție compensatoare), circa 14% pe zi. Concentrațiile serice terapeutice sunt de 12-25 ng/l (15-35 nmoli/l). Latența acțiunii este de 30 minute - 2 ore după administrare orală și 20 minute - 2 ore după injectarea i.v. Efectul maxim se atinge după 8-12 ore, respectiv 6-12 ore. Regresiunea efectului începe după circa 2 zile. $T_{1/2}$ este la adult de 72-144 ore. La vârstnici $T_{1/2}$ poate ajunge la 5-7 zile. Cantitatea care realizează compensarea în insuficiența cardiacă este, în medie, de 2 mg. Este cel mai intens bradicardizant dintre toți glicozizii digitalici. Este folosit ca medicament de alternativă.

Farmacodinamic toți glicozizii digitalici au efecte inotrop, batmotrop și tonotrop pozitive și efecte dromotrop și cronotrop negative. Modifică traseele electrocardiografice,

influențează variabil tensiunea arterială, nu modifică circulația coronariană, au acțiune diuretică indirectă, urmarea efectului cardiotonic.

Sensibilitatea miocardului vârstnicilor față de efectele farmacodinamice ale glicozizilor digitalici nu este crescută, uneori este chiar scăzută. La aceste persoane, însă, pot fi modificați parametri farmacocinetici, ceea ce impune atenție în utilizarea terapeutică.

22.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Efectele adverse ale glicozizilor digitalici, la vârstnici, sunt aceleași ca la alte vârste, cu unele deosebiri privind frecvența și intensitatea. Se apreciază că circa 20% din cei tratați prezintă efecte adverse.

Glicozizii digitalici pot produce tulburări digestive (hiporexie sau anorexie, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale), cardiace (extrasistole atriale sau ventriculare, bradicardie până la bloc complet atrio-ventricular, tahicardie atrială sau ventriculară, fibrilație ventriculară, agravarea insuficienței cardiace), neuropsihice (astenie, amețeli, somnolență, cefalee, confuzie, halucinație, depresie), oculare (xantopsie, halouri luminoase), ginecomastie.

Vârstnicii prezintă, într-o proporție mai mare, efecte adverse ale digitalicelor asupra sistemului nervos central și asupra aparatului cardio-vascular (diverse aritmii), ultimele favorizate de existența unor cardiopatii. Grețurile și vărsăturile sunt mai rare.

Toxicitatea cardiacă a glicozizilor digitalici este crescută la persoane cu depleție de potasiu și de magneziu, întâlnite frecvent în tratamentul concomitent cu diuretice care favorizează eliminarea acestor doi electroliți. Alți factori favorizanți ai toxicității cardiace a digitalicelor sunt scăderea greutateii corpului, hipoxia, deshidratarea și ateroscleroza coronariană. Apariția unei aritmii sau înrăutățirea insuficienței cardiace impun oprirea tratamentului digitalic și controlul concentrațiilor serice ale potasiului, magneziului și glicozidului administrat.

22.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice.

Pentru tratamentul corect al insuficienței cardiace trebuie lămurii factorii etiologici și cei favorizanți și instituită schema adecvată.

Glicozizii cardiotonici sunt medicația de elecție în insuficiența cardiacă. Eficacitatea este mai mare în insuficiența stângă și globală decât în cea dreaptă. Efectele sunt favorabile în formele cu ritm sinus, indiferent de frecvență, cu leziuni valvulare, cu hipertensiune arterială și ateroscleroză, în edem pulmonar acut și astm cardiac. Efectele sunt reduse asupra inimii cu leziuni organice, în hipertiroidism, hipovitaminoză, anemie, în insuficiența cardiacă hipodiastolică, cea secundară șocului și cea dismetabolică. În aceste cazuri se pot obține rezultate mai bune prin tratament etiotrop sau patogen specific.

Eficacitatea pe termen lung a digitalicelor în insuficiența cardiacă cronică este contestată de unii autori (7). Se admite totuși că există o eficacitate reală în primele 6-12 săptămâni de tratament.

În insuficiența cardiacă pot fi necesare vasodilatatoare, alături de stimulatoare ale inotropismului. Se pot folosi prazosin, dobutamina, inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei.

Uneori, în insuficiența cardiacă se administrează diuretice, adesea în monoterapie. Eficacitatea insuficientă impune asocierea glicozizi-diuretice.

A două indicație terapeutică principală a glicozizilor digitalici la vârstnici este fibrilația atrială cu ritm rapid, cu sau fără insuficiență cardiacă. În formele cu ritm rapid se pot asocia cu beta-adrenolitice.

Schimbarea ritmului cardiac al unei fibrilații atriale într-un ritm regulat cu frecvența de 100 pe minut impune examenul electrocardiografic, întrucât existența eventuală a unui ritm nodal regulat se datorește supradozării digoxinei.

Alte indicații ale glicozizilor digitalici sunt flutter-ul atrial, tahicardia paroxistică atrială. Nu este justificată administrarea glicozizilor digitalici ca tonice, la vârstnici fără insuficiență cardiacă.

La unii bolnavi vârstnici, administrarea glicozizilor digitalici nu produce efectele scontate. În aceste cazuri este necesar a verifica complianța și, eventual, a face determinarea de laborator a concentrațiilor serice.

b) Farmacografie

În administrarea digitalicelor se folosesc două tipuri de doze: de atac sau inițiale, sau de saturare, prin care se realizează saturarea organismului cu substanțe active; de întreținere, care înlocuiesc substanțele active biotransformate și eliminate, menținând concentrațiile terapeutice.

Digitalizarea inițială se poate realiza: rapid, în 1-2 zile, preferabilă în fibrilația atrială, tahicardia paroxistică, edemul pulmonar acut și obținută prin injectare sau oral; lent, în 3-5 zile, în insuficiența cardiacă cronică, obținută pe cale orală. În principiu, calea injectabilă se folosește în urgențe și când calea orală este neutilizabilă. Dozele, pe cale injectabilă, sunt egale cu 2/3 din cele orale.

c) Digoxina, pentru digitalizare rapidă, se administrează: i.v., inițial 0,25 mg, apoi 0,125 mg la 2-4 ore, 3-4 doze; oral, inițial 0,5 mg, apoi câte 0,25 mg la 8 ore, 3-4 doze. Doza de atac medie, la vârstnici, este de 0,50-0,75 mg/zi. Pentru digitalizare lentă, oral, 0,25 mg la 6 ore.

Doza de întreținere este dependentă, în primul rând, de nivelul funcțional renal, evaluat pe baza concentrațiilor serice ale ureei și creatininei. Când ureea este sub 30 mg/100 ml și creatinina sub 1,58 mg/100 ml, doza de digoxină este de 0,25 mg/zi. Când concentrația ureei este peste 30 mg/100 ml și a creatininei peste 1,58 mg/100 ml, doza de digoxină este de 0,125 mg/zi. În funcție de efect și de toleranță, doza de întreținere poate fi scăzută până la 0,0625 mg/zi.

La persoane foarte vârstnice, doza de întreținere medie a digoxinei este de 0,125 mg/

zi. Doza de 0,0625 mg poate fi inactivă la circa 63% din bolnavi, iar cea de 0,25 mg poate produce efecte adverse.

Doza zilnică de digoxină se administrează într-o singură priză.

S-a recomandat ca administrarea digoxinei să se facă 5 zile pe săptămână, cu 2 zile pauză. După unele păreri această schemă poate crea confuzii pentru anumiți bolnavi. Autorii respectivi recomandă doze zilnice mai mici, în toate zilele săptămânii.

d) Digitoxina se administrează oral, doza de atac fiind de 0,30-0,40 mg/zi, timp de 2-3 zile. Doza de întreținere este 0,035-0,1 mg/zi, într-o singură priză.

S-a afirmat că circa 70% din bolnavii vârstnici tratați cu digitalice pot renunța la această medicație, fără a prezenta înrăutățirea stării lor. Corect este să se analizeze periodic fiecare caz în parte și să se aprecieze dacă este necesară continuarea tratamentului.

e) **Interacțiuni.** Efectele digoxinei sunt crescute de acid etacrinic (hipokaliemie, hipomagneziemie), amiodarona (crește concentrația digoxinei cu 69%), beta-adrenolitice, chinidină, (crește concentrația plasmatică a digoxinei cu 100%), diazepam (scade biotransformarea și excreția renală), diltiazem (crește concentrația plasmatică a digoxinei cu 30%), eritromicina (crește concentrația digoxinei cu 43-116%), furosemid, metildopa (bradicardie sinusală), nifedipina (crește concentrația digoxinei cu 45%), tetracicline (cresc concentrația digoxinei cu până la 100%), tiazide diuretice, tilbutamid (bigeminism, extrasistole ventriculare), verapamil (crește $T_{1/2}$ al digoxinei cu 31%). Efectele digoxinei sunt scăzute de antiacide, colestiramină, ciclofoslamidă, hidralazină, caolin, metoclopramid, neomicină, prednison, rifampicină, sulfasalazină.

23. ANTIARITMICE

23.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Incidența aritmiilor cardiace crește cu vârsta, fiind determinată de modificările fibrotice și de ischemia la nivelul componentelor țesutului excito-conductor.

Tipurile de aritmii la vârstnici sunt aceleași ca la alte categorii de populație: a) tahicardii, atriale (extrasistole, tahicardie atrială, flutter și fibrilație), joncționale, ventriculare (extrasistole, tahicardie, fibrilație); b) bradicardii și tulburări de conducere, sinusale (bradicardie, bloc sinoatrial, sindromul sinusului bolnav), bloc atrioventricular (gradele 1, 2, 3), bloc de ramură (dreaptă, stângă).

Incidența, tulburările hemodinamice și importanța clinică a aritmiilor cardiace, la vârstnici, sunt diferite în comparație cu alte categorii. Diminuarea rezervelor funcționale și coexistența altor suferințe, cardiace sau cu alte localizări, determină frecvent scăderea circulației sanguine cerebrale.

23.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Antiaritmicele acționează reducând activitatea anormală de formare a impulsului și/ sau modificând tulburările în conducerea impulsului.

Clasificarea antiaritmicelelor se face ținând seama de efectele lor electrofiziologice. În mod curent se folosește clasificarea Vaughan Williams.

a) Clasa I cuprinde stabilizatoare de membrană sau blocante ale canalelor de sodiu. Ea are trei subclase:

- IA (chinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, sparteina)
- IB (lidocaina, mexiletin, tocainida, aprindina);
- IC (propafenona, flecainida, lorcainida, encainida).

b) Clasa a-II-a diminuează activitatea sistemului simpatic:

- Beta-adrenolitice (vezi cap. Beta-adrenolitice).

c) Clasa a-III-a produce prelungirea perioadei refractare și durata potențialului de acțiune:

- Amiodarona, bretilium.

d) Clasa a-IV-a, blocantele canalelor de calciu (vezi cap. Antihipertensive).

De utilitate clinică este repartiția antiaritmicelelor în funcție de locul unde acționează predominant: a) supraventricular (chinidina, beta-adrenolitice, verapamil); b) ventricular (procainamida, lidocaina, mexiletin, tocainida).

Chinidina se absoarbe digestiv 80%; $T_{1/2}$, de 6-7 ore, mai lung în insuficiența cardiacă, hepatică, renală, la vârstnici. Are efecte dromotrop, batmotrop și inotrop negative. Scade tensiunea arterială, la doze mari administrată i.v. Este anticolinergic mai slab decât atropina.

Procainamida are absorbție digestivă 75-95%; $T_{1/2}$, de 3-4 ore. La vârstnici clearance-ul este scăzut și $T_{1/2}$ crescut. Micșorează puțin contractilitatea miocardului și debitul cardiac. Este slab anticolinergic, stimulant SNC, anestezic local.

Disopiramida se absoarbe digestiv 80%, rapid; $T_{1/2}$, de 5-8 ore, ajunge la 11-12 ore după infarct miocardic și la 25 ore în insuficiența cardiacă. Este slab inotrop negativ și anticolinergic.

Lidocaina are absorbție bună după injectare și din tubul digestiv; $T_{1/2}$ este de 1,3-2 ore la adulți normali, prelungit în insuficiența hepatică (până la 19 ore) și la vârstnici (2,4 ore). Este antiaritmie în administrare parenterală. Anestezic local, anticonvulsivant, anticolinergic, antiadrenergic.

Efectul este intens, dar de scurtă durată. Reduce incidența fibrilației ventriculare în primele 5 zile după infarct miocardic acut.

Mexiletin are absorbție digestivă 90%, $T_{1/2}$ este de 10 ore la normali, până la 20 ore la cardiaci, hepatici sau după infarct miocardic acut. Are efecte antiaritmice și electrofiziologice asemănătoare cu lidocaina.

Propafenona, după administrare orală, efectul primului pasaj este important; antiaritmie, slab beta-adrenolitic, anestezic local.

Amiodarona are absorbție bună digestivă, depozitare în țesuturi. Eficacitatea nu poate fi apreciată înainte de 15-30 zile. Se elimină biliar, intestinal, urinar. $T_{1/2}$ este de 13-103 zile. Este antiaritmie, antianginos, bradicardizant. Nu are efect inotrop negativ.

23.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Administrarea prelungită a antiaritmicelelor la vârstnici este însoțită adesea de efecte adverse. Se va avea în vedere că majoritatea antiaritmicelelor sunt deprimante ale inotropismului, putând produce sau favoriza hipotensiunea ortostatică și insuficiența cardiacă.

Chinidina produce vărsături, dureri abdominale, extrasistole ventriculare, bloc AV, transpirații, purpură, cefalee, neliniște, confuzie, delir, vedere tulbură, perceperea anormală a culorilor, fobofobie, îngustarea câmpului vizual, zgomote în urechi, diminuarea acuității auditive.

Efectele adverse frecvente la vârstnici sunt hipotensiunea ortostatică, sincopa, grețuri, diaree, erupții, trombopenie.

Procainamida produce tahicardie, bloc AV, fibrilație ventriculară, hipotensiune (la injectarea i.v. rapidă), anorexie, grețuri, vărsături, tremurături, confuzie, halucinații, febră, sindrom lupoid (la administrare prelungită).

Disopiramida produce hipotensiune arterială, bloc cardiac, vărsături, diaree, colostază, retenție urinară, hiposalivație, tulburări de vedere, psihoze acute, agranulocitoză.

Lidocaina produce hipotensiune arterială, colaps, grețuri, vărsături, hipoglicemie gravă la bolnavi cu insuficiență cardiacă dreaptă, insuficiență hepatică.

Mexiletin produce efecte adverse la 40% din cei tratați, amețeli, confuzie, dizartrie, diplopie, ataxie, tremor, bradicardie, comă.

Propafenona produce rar efecte adverse, gust metalic, constipație, agravarea insuficienței cardiace, hipotensiune ortostatică (mai ales la vârstnici), grețuri, colestază, amețeli, bradicardie.

Amiodarona produce depozite corneene, galben-brune, fotosensibilizare, hiper- sau hipotiroidie, fibroză pulmonară, ataxie, amețeli, tremor, bradicardie, anorexie, grețuri, hepatită.

23.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Considerații generale

Tratamentul aritmiilor este necesar când produc tulburări hemodinamice și simptome supărătoare sau au prognostic defavorabil. Instituirea tratamentului aritmiilor impune un diagnostic corect, în principal pe baza ecg, cunoașterea fiziopatologiei aritmiei, cunoașterea medicamentelor recomandate (farmacodinamie, farmacocinetică, farmacotoxicologie).

La bolnavi vârstnici având fibrilație atrială cu ritm rapid este necesar a gândi la o eventuală hipertiroidie.

Infecțiile respiratorii sau infarctul miocardic pot produce, adesea, la vârstnici, tahiaritmie trecătoare (fibrilație atrială, flutter). Dacă se instituie un tratament pentru aceste aritmii, el trebuie oprit când se instalează ritmul sinusal normal.

Vârstnicii fac frecvent aritmii cardiace în timpul tratamentului cu diverse medicamente. Glicozizii digitalici pot produce toate tipurile de aritmii.

Beta-adrenoliticele pot declanșa o oprire a inimii de origine sinusală, bradicardie sinusală, bloc atrio-ventricular. Deși mai rare, aceste aritmii pot apărea și la persoane la care beta-adrenoliticele se administrează sub formă de colire.

Diureticele pot fi la originea unor aritmii, ca urmare a hipokaliemiei și hipomagneziemiei.

Diverse aritmii pot fi produse de antidepressive triciclice și neuroleptice.

Eficacitatea tratamentului antiaritmie, la vârstnici, este grevată de existența unor rezerve funcționale diminuate, a diselectrolitemiilor, a aterosclerozei coronariene.

Fibrilația atrială și flutter-ul au ca medicație, la primă alegere, glucozizii digitalici. Dozele trebuie adaptate în funcție de ritmul ventricular.

La bolnavii care răspund nesatisfăcător trebuie căutată existența unei tireotoxicoze. Rezultate terapeutice bune pot fi obținute prin asocierea cu verapamil.

Dacă fibrilația atrială și flutter-ul au ritm ventricular normal, nu este necesar un tratament medicamentos.

În flutter și tahicardie supraventriculară sunt indicate verapamilul, chinidina, disopiramida. Digitalicele nu prezintă un interes de reținut.

Când fibrilația atrială paroxistică este produsă de o boală a urechiușei, antiaritmicele pot produce agravări. Tratamentul corect constă într-un stimulator cardiac permanent.

Extrasistolele care apar la vârstnici sunt adesea asimptomatice și nu necesită tratament medicamentos. Tahicardia ventriculară paroxistică poate fi tratată profilactic cu procainamidă sau disopiramidă. Nu sunt încă suficiente dovezi privind eficacitatea mexiletinei și tocainidei la vârstnici.

Aritmiile care apar ca efecte adverse în timpul unui tratament cu glucozizi digitalici beneficiază de fenitoină și beta-adrenolitice.

În principiu, antiaritmicele nu se asociază între ele, putând apărea bloc cardiac, insuficiență cardiacă, hipotensiune ortostatică. Singurele antiaritmice care se pot asocia sunt glucozizii digitalici.

O atenție deosebită trebuie acordată asocierii antiaritmicelelor cu alte medicamente, interacțiunile posibile fiind frecvente și adesea periculoase.

La prescrierea antiaritmicelelor trebuie gândit că există variații, uneori importante, ale profilului farmacocinetic la diferiți bolnavi și că, în general, marginea de securitate este mică. Uneori este necesară dozarea nivelelor serice ale substanțelor respective.

b) Chinidina este indicată în tahicardia supraventriculară și ventriculară. La bolnavi cu fibrilație atrială, cu ritm rapid sau flutter, poate fi asociată cu un glucozid digitalic.

Chinidina se administrează de preferință în forme retard. Doza uzuală este de 0,5-1,0 g de 2 ori pe zi, pe cale orală.

c) Procainamida este medicația de elecție în tahicardia ventriculară.

Administrarea se face oral, în preparate retard, doza este de 0,8-1,3 g de 3 ori pe zi. Doze mai mici se administrează în insuficiența renală.

d) Disopiramida se administrează în doze de 100-400 mg/zi. Este contraindicată la vârstnici, mai ales bărbați, la care efectele adverse, îndeosebi cele anticolinergice, pot produce tulburări deosebite.

e) Lidocaina. Are indicație majoră pentru suprimarea tahicardiei ventriculare și prevenirea fibrilației în infarct miocardic acut. Se administrează i.v. Doza de saturare, la vârstnici, este de 100 mg, cu prudență în mai multe scheme: 50 mg în 2 minute, repetate după 10 minute; 25 mg într-un minut, repetate de 3 ori la fiecare 5 minute; perfuzie 10 mg/minut, timp de 10 minute. Doza de întreținere este de 1-2 mg/minut pentru 24-30 ore.

f) Propafenona se administrează oral 200-400 mg pe zi, în 2-3 prize, după mese. Contraindicațiile sunt: insuficiența cardiacă severă, șoc cardiogen, bradicardie, tulburări de conducere, hipotensiune, tulburări pulmonare obstructive.

g) Fenitoina este antiaritmicele de elecție în aritmiile care apar în supradozarea

glucozizilor digitalici. Se administrează oral, inițial 1g, apoi 300-400 mg pe zi. Sunt necesare câteva zile pentru atingerea nivelelor terapeutice. Contraindicațiile sunt: bloc cardiac, flutter atrial cu bloc, uremie.

h) Beta-adrenoliticele sunt recomandate mai ales în tahicardiile din supradozarea digitalicelor sau din tireotoxicoză.

i) Amiodarona se administrează rarori la vârstnici, în cazuri selecționate și care pot fi supravegheate atent. Doza de atac este de 300-500 mg pe zi, timp de 8-15 zile. Doza de întreținere este de 100-150 mg zilnic, 5 zile pe săptămână.

j) Interacțiuni.

Chinidina are efectele accentuate de acetazolamidă, amiodaronă, cimetidină, verapamil. Efectele chinidinei sunt diminuate de barbiturice, fenitoina, primidona, rifampicina. Chinidina accentuează efectele curarizantelor, digoxinei, anticoagulantelor, anticolinergicilor.

Disopiramida are efecte accentuate de anticolinergice, antidepresive triciclice, antihistaminice H_1 , antiparkinsoniene anticolinergice, neuroleptice anticolinergice, beta-adrenolitice, amiodarona, chinidina, eritromicina, vincamina.

Mexiletin are acțiune scăzută la fenitonină și crește concentrația sanguină a teofilinei.

Propafenona accentuează efectul anticoagulantelor cumarinice; realizează adiția efectelor adverse cardiace cu beta-adrenolitice.

Verapamil are accentuate efectele prin asociere cu beta-adrenolitice; digoxina. Verapamilul crește efectele sulfonilureelor, carbamazepinei.

24. ANTIANGINOASE

24.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

24.1.1. Modificări datorate vârstei

Modificările cardiace corelate cu vârsta constau în prelungirea și întârzierea timpilor de contracție și de relaxare și scăderea răspunsului cardiovascular la stimularea beta-adrenergică.

24.1.2. Aspecte patologice particulare

La vârstnici, cardiopatia ischemică este cauza a peste 50% din decese. Modificările, menționate în paragraful precedent, complică simptomele ischemiei miocardice. Asocierea tulburărilor determină creșterea presiunii diastolice, ceea ce face ca vârstnicii să prezinte dispnee la orice condiții, care produce ischemie și tahicardie. Diminuarea răspunsului cardiovascular la stimularea beta-adrenergică în efort are drept consecință o eficacitate scăzută a beta-adrenoliticelor ca antiischemice.

Printre factorii de risc care trebuie luați în considerare în cazul cardiopatiei ischemice, la vârstnici, sunt hipertensiunea arterială, fumatul și tulburările metabolismului lipidic.

Tensiunea arterială sistolică este un indicator al riscului cardiovascular la vârstnici. Menținerea tensiunii diastolice între 85-90 mm Hg la persoane în decada a 8-a a vieții, reduce mortalitatea prin cardiopatie și accident vascular cerebral. Scăderea tensiunii diastolice sub 85 mm Hg poate determina creșterea mortalității la bolnavi cu cardiopatie ischemică, prin diminuarea debitului coronar.

Fumatul este corelat direct cu creșterea riscului de mortalitate prin suferințe cardiace la vârstnici. Mortalitatea este de 4-5 ori mai mare la persoane peste 65 de ani care fumează peste 40 țigarete pe zi.

Creșterea colesterolului seric accentuează riscul cardiac la persoane având peste 65 ani. La bărbați și femei între 50-82 ani s-a demonstrat că incidența cardiopatiei ischemice este invers proporțională cu nivelele HDL - colesterol și direct proporțională cu nivelele LDL - colesterol.

La femei, în perioada postmenopauză cresc nivelele LDL - colesterol și scade HDL

- colesterol, fenomen neobservat la persoanele care primesc terapie hormonală de substituție.

Este util a menționa că endoteliul coronarelor are un rol important în reglarea tonusului vasomotor, asigurând echilibrul între dilatare și constricție. El secretă "endothelium derived relaxant factor" (EDRF), cu rol relaxant. Această funcție endotelială este modificată, cu alterarea echilibrului vasomotor, la persoane cu ateroscleroză sau hipercolesterolemie.

Prezența, la vârstnici, a unor simptome care sugerează o angină pectorală, necesită un diagnostic diferențial cu: durerile la nivelul brațului stâng, de natură reumatismală; durerile epigastrice dintr-o hernie hiatală.

Pe de altă parte, angorul de repaus poate fi interpretat ca un ulcer gastric.

Unul din simptomele curente ale anginei pectorale la vârstnici este dispneea. Pentru precizarea diagnosticului se apelează la examinarea antecedentelor și la proba terapeutică cu nitroglicerină.

24.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicația antianginoasă urmărește restabilirea echilibrului dintre nevoile miocardului (crescute în condiții de solicitare) și aportul de oxigen (scăzut, prin diminuarea fluxului sanguin coronarian).

Clasificare

a) Vasodilatatoare:

Nitrați, nitriți (nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitrat, nitrit de amil);

b) Blocanții canalelor de calciu:

Nifedipina, diltiazem, verapamil

c) Beta-adrenolitice (vezi cap.29)

d) Alte medicamente:

Dipiridamol, carbocromen, amiodarona, molsidomin, ATP.

Nitrații, nitriții pot fi împărțiți în două categorii:

1. Substanțe și forme farmaceutice cu latență și durată de acțiune scurte: nitroglicerina sublingual, isosorbid dinitrat sublingual, nitrit de amil inhalator.

2. Cu acțiune lungă: nitroglicerina comprimate orale retard, unguent 2% și sistem transdermic, isosorbid dinitrat sublingual și oral, pentaeritrit tetranitrat oral.

Nitrații produc: mai ales venodilatație, cu creșterea capacității venoase, scăderea presiunii de umplere a inimii (presarcina), a volumului diastolic ventricular, a debitului cardiac, a presiunii vasculare pulmonare; arteriolodilatație, cu reducerea rezistenței periferice (postsarcina); îmbunătățirea fluxului sanguin coronar.

Derivații nitrați stimulează producerea oxidului de azot (NO), identic cu factorul relaxant derivat al endoteliului (EDRF), cu acțiune vasodilatatoare.

Nitrații se aseamănă din punct de vedere farmacodinamic, dar se deosebesc din punct de vedere farmacocinetic.

Nitroglicerina administrată sublingual are latența 2-3 minute, durata acțiunii 10-40 minute. Unguentul 2% aplicat pe torace sau flancuri are efect după 15-30 minute, durata fiind de 3-6 ore.

Comprimatele retard au latența de 20-40 minute și durata acțiunii de 6-10 ore.

Isosorbid dinitrat se absoarbe perlingual, digestiv, cutanat. Latența și durata acțiunii sunt: 5-10 minute, respectiv 1-2 ore după administrare perlinguală; 20-30 minute, respectiv 3-6 ore după administrare orală; 30-40 minute, respectiv 6-10 ore pentru comprimate retard; 30-45 minute, respectiv 10-12 ore pentru unguent 10%.

Pentaeritril tetranitrat, oral, are latența de o oră și durata acțiunii de 4-8 ore.

Nitrit de amil, inhalator, are latența 10-15 secunde, iar durata acțiunii de 3-7 minute.

Nifedipina se absoarbe bine oral și perlingual, cu nivele plasmatiche mai mari la vârstnici. Are biotransformare intensă la primul pasaj hepatic; se elimină urinar; $T_{1/2}$, 4-5 ore. Durata acțiunii este de 4-8 ore. Are acțiune coronarodilatatoare și vasodilatatoare sistemică. Scade tensiunea arterială, mai intens la vârstnici și produce tahicardie reflexă, mai redusă la bătrâni. Este antiaritmie mai slab decât verapamilul.

Verapamil se absoarbe oral (92%), repede. Are pic plasmatic la 30-40 minute. La vârstnici realizează nivele plasmatiche mai mari. Are biotransformare intensă la primul pasaj hepatic. Se elimină urinar 70-90%, prin fecale 8-20%; $T_{1/2}$, 3-7 ore. Este vasodilatator, inotrop negativ, antiaritmie. Acțiunea hipotensivă este mai mare la vârstnici decât la tineri și tahicardia reflexă mai redusă.

Diltiazem are absorbție bună digestivă, cu latența de 30 minute; $T_{1/2}$, 3-7 ore. Produce tahicardie mai redusă decât nifedipina.

Molsidomin are acțiune asemănătoare nitraților. Nu produce tahicardie reflexă. Durata acțiunii este de peste 2 ore.

Dipiridamol nu s-a dovedit eficace ca antianginos. Se folosește ca antiagregant plachetar.

24.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Vârstnicii prezintă frecvent efecte adverse la tratamentul cu antianginoase, ceea ce poate influența complianța.

Un efect advers comun antianginoaselor este hipotensiunea ortostatică și cefaleea.

Nitrații pot produce hipotensiune arterială, sincope, lipotimii (mai frecvent la vârstnici și la hipertensivi), cefalee (uneori cu caracter pulsatil), dureri ale globilor oculari, methemoglobinemie.

Deși menționată curent în cărțile de farmacologie, toleranța la nitroglicerină se observă realtiv rar în practică.

Nifedipina produce cefalee, amețeli, tremurături ale membrilor superioare, ischemie

cerebrală, nervozitate, astenie, paretezii, bufeuri, confuzie, fenomene depresive, grețuri, dureri epigastrice, constipație, tahicardie, palpitații, hipotensiune ortostatică, edeme maleolare, crampe musculare, dispnee, erupții, agravarea diabetului, favorizarea insuficienței cardiace (rar, mai ales la bolnavi cu stenoză aortică).

Verapamil produce efecte adverse la 9% din cei tratați, din care 1% severe, obligând întreruperea administrării; grețuri, gastralgii, constipație (30-40%), amețeli, somnolență, astenie, cefalee, bradicardie, bloc AV, hipotensiune, precordialgii, insuficiență cardiacă.

24.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

Aspecte generale

Existența unei dureri de tip anginos impune totdeauna un tratament medicamentos. La acesta este util a asocia alte recomandări și mijloace terapeutice, ca scăderea în greutate, oprirea fumatului, tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, tireotxicozei, anemiei.

Farmacoterapia anginei pectorale implică un tratament de atac, al crizelor anginoase și unul de fond, pentru prevenirea crizelor.

În angina de efort tratamentul de elecție îl formează nitrații. În tratamentul crizei anginoase cea mai activă este nitroglicerina, administrată pe cale sublinguală, în doze mici (0,25-0,50 mg), care asigură eficacitatea și evită amețelile și cefaleea.

Tratamentul de fond trebuie administrat în mod curent la pacienți care prezintă crize anginoase repetate, mai mult sau mai puțin frecvente și care le jenează activitatea curentă. Dacă nitrații sunt insuficienți se asociază cu antagoniști de calciu sau beta-adrenolitice.

Dintre antagoniștii de calciu, verapamilul este preferat la bolnavii care au și aritmie supraventriculară. La hipertensivi, la cei cu risc de insuficiență cardiacă sau când se prevede necesitatea asocierii ulterioare a unui beta-adrenolitic, se alege nifedipina.

Tratamentul preventiv folosește nitroglicerina administrată cu puțin timp înaintea unor eforturi capabile să decalșeze criza anginoasă (urcatul scărilor, mersul pe o pantă ascendentă, scaunul, actul sexual etc.).

În angina de efort agravată medicația de elecție o constituie nitrații și beta-adrenoliticele. Când crizele cresc în frecvență, severitate, durată, se adaugă un blocant de calciu.

În angina instabilă blocații de calciu sunt mai activi decât beta-adrenoliticele.

a) Dintre nitrați-nitriți cel mai indicat la vârstnici este isosorbid dinitrat. Nu influențează nefavorabil insuficiența cardiacă și astmul bronșic.

Isosorbid dinitrat se administrează în doze de 2,5 mg de 4 ori pe zi. În funcție de intensitatea simptomelor și răspunsul fiecărui pacient, se poate ajunge la 20 mg de 4 ori pe zi.

b) Nitroglicerina, în criza anginoasă, se administrează în doză de 0,25-0,50 mg, care poate fi repetată, la nevoie, la intervale de 5 minute, până la doza totală de 2-3 mg. În cazurile care nu răspund la această doză totală trebuie suspectată existența unui infarct miocardic.

Pentru efect preventiv se folosesc comprimate retard care conțin 2,6-6,4 mg nitroglicerină. Se deosebesc de comprimatele obișnuite, destinate crizei de angină, care se sparg între dinți și se țin în gură, cele retard trebuie înghițite întregi.

Prevenirea crizelor anginoase se poate obține și cu unguent cu nitroglicerină 2%, cu spray sau cu sisteme terapeutice transdermice.

Nitroglicerina se administrează și intravenos, în insuficiența ventriculară stângă acută cu edem pulmonar.

Nitroglicerina poate fi folosită local și în concentrații mai mici, 0,01-0,05% în arteriopatii periferice, insuficiență venoasă cronică, ulcere trofice, algoneurodistrofii.

c) Antagoniști de calciu

Este utilizată curent, la vârstnici, nifedipina, în general bine suportată. Este indicată în angina de efort și în cea de repaus. Poate fi administrată la astmatici. Doza uzuală este de 5 mg de 3 ori pe zi. În funcție de răspuns se poate ajunge la 10 mg de 4 ori pe zi.

Nifedipina poate fi condiționată în capsule care se sparg între dinți în criza anginoasă. Trebuie reținut însă că latența sa este mai lungă decât la nitroglicerină.

Pentru tratamentul de fond sunt preferate preparatele retard, bine tolerate de vârstnici.

Administrată în timpul, sau imediat după stadiul acut al infarctului de miocard, în vederea diminuării mortalității postinfarct, nifedipina a produs mortalitate de 18,7%, față de 15,6% la lotul placebo. Doza folosită a fost de 60 mg pe zi (26).

Verapamilul acționează mai intens asupra conducerii atrioventriculare, fiind indicat mai ales în cazurile când se urmărește și o acțiune antiaritmică. În principiu, verapamilul trebuie administrat cu prudență la vârstnici și evitat la bolnavi cu disfuncție ventriculară stângă și cu tulburări ale conducerii atrioventriculare. Doza uzuală este 30-40 mg de 2-3 ori pe zi, putându-se ajunge la 60 mg de 3 ori pe zi. Sunt periculoase asocierile lui cu beta-adrenolitice, chinidina, disopiramid, digoxina.

O problemă deosebit de importantă constă în efectul antagoniștilor calciului de creștere a frecvenței crizelor anginoase (la 1/2 - 2 ore de la administrare) și chiar producerea de deces subit la bolnavii cu preinfarct (59), cu angor instabil sau stabil și în ischemia indolentă (19). Riscul ar fi diminuat sau înlăturat prin asocierea cu beta-adrenolitice sau prin administrarea blocaților de calciu în preparate retard. Pentru evitarea neajunsurilor s-a recomandat renunțarea la antagoniștii calciului în situații coronare instabile (46).

d) Beta-adrenolitice au indicație de elecție în angina de efort la hipertensivi. Sunt contraindicate în insuficiență cardiacă necompensată și în astmul bronșic și pot agrava angina de repaus.

25. ANTIHIPERTENSIVE

25.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Tensiunea arterială crește cu vârsta până la 80 ani, mai mult și mai frecvent valorile sistolice, mai puțin și uneori și cele diastolice. Arterele își pierd elasticitatea, se îngroașă membrana bazală capilară, crește rezistența periferică. După 80 de ani, valorile sistolice nu se schimbă la bărbați și tind să scadă la femei. Valorile diastolice scad la ambele sexe.

În Anglia hipertensiunea arterială se întâlnește la peste 40% din oameni având între 65-94 ani. Peste 50% din aceștia au hipertensiune sistolică izolată (presiunea sistolică peste 160 mmHg, cea diastolică sub 95 mmHg), mai puțin de o treime au hipertensiune combinată sistolică și diastolică și restul au hipertensiune diastolică izolată (10). Într-un alt studiu (77) s-a arătat că printre bărbații și femeile trecute de 70 de ani, 25-30% au hipertensiune arterială sistolică izolată.

Mortalitatea prin cauze cardiovasculare este de trei ori mai mare la hipertensivi. Complicațiile vasculare sunt corelate îndeosebi cu presiunea sistolică. Bolnavii cu hipertensiune sistolică sunt expuși riscului de ictus apoplectic, hipertrofie ventriculară stângă, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă.

În stabilirea diagnosticului trebuie avut în vedere că, la bolnavii vârstnici, simptome ca cefaleea și amețelile pot fi întâlnite relativ frecvent, având cauze diferite de hipertensiune.

25.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Scăderea valorilor tensiunii arteriale se poate realiza cu medicamente care se adresează verigilor patogenice implicate în hipertensiune.

a) Inhibitoare ale sistemului nervos simpatic:

- Antihipertensive centrale (clonidina, guanfacin, metildopa)
- Neurosimpatolitice (reserpina, guanetidina)
- Beta-adrenolitice (vezi cap.29)
- Alfa-adrenolitice (prazosin, doxazosin)
- Ganglioplegice.

b) Vasodilatatoare:

- Musculotrope (hidralazina, diazoxid, nitroprusiat de sodiu, papaverina)

- Antagoniști ai calciului (vezi cap.24).

c) Diuretice (vezi cap.26).

d) Substanțe care interferează cu sistemul renină-angiotensină:

- Inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei I (captopril, enalapril, lisinopril)

- Antagoniști ai angiotensinei II (saralazina).

Inhibitoarele sistemului nervos simpatic interferează cu mecanismele implicate în controlul reflex, fiziologic al tonusului vascular. Scad rezistența vasculară periferică, cresc capacitanța și diminuează întoarcerea venoasă, scad debitul cardiac.

Vasodilatatoarele relaxează mușchii netezi vasculari, scad rezistența periferică și uneori cresc capacitatea venoasă.

Diureticele diminuează sodiul din mușchii netezi vasculari și scad reactivitatea acestora la stimulii vasoconstrictori, scad volemia, ca urmare a efectului diuretic.

Substanțele care blochează producerea sau acțiunea angiotensinei reduc rezistența vasculară renală și sistemică și volemia, diminuează presarcina și rezistența pulmonară, scad tensiunea arterială.

Clonidina se absoarbe bine pe cale orală. Excreția este renală, cea mai mare parte în 8-16 ore, completă în 24-32 ore; $T_{1/2}$, 8-12 ore. Are efect hipotensiv pe tensiunea sistolică și cea diastolică, mai intens în ortostatism și la hipertensivi, decât în clinostatism și la normali. Pentru clonidina bază și clorhidrat, latența, după administrare orală, este de 30-60 minute, durata efectului maxim, 1-3 ore și a unei acțiuni treptat mai reduse, 8-10 ore. Tosilatul de clonidină are efect maxim după 2-4 ore, menținându-se evident 8-10 ore.

Guanfacin este complet absorbit din tubul digestiv și eliminat renal, 24% neschimbat; $T_{1/2}$, 21 ore (oral). Efectul antihipertensiv este maxim după câteva ore și durează circa 24 ore.

Metildopa se absoarbe 50% din tubul digestiv. Concentrația sanguină maximă se atinge în 2-4 ore, scade după 4-6 ore. Excreția este urinară; $T_{1/2}$, 3-12 ore. Scade tensiunea arterială cu 25-55 mmHg la 40-100% din bolnavii cu hipertensiune moderată sau ușoară. Efectul hipotensiv apare după 2-4 ore și dispare după 6-8 ore.

Reserpina se absoarbe bine din tubul digestiv. Excreția este renală, 6% în primele 24 ore, 8% în 4 zile și prin fecale, 60% în primele 4 zile; $T_{1/2}$, 11 zile. După administrare orală scade tensiunea arterială cu o latență de 2-5 zile, efectul maxim atingându-se după circa 2 săptămâni. Acțiunea se menține 1-2 săptămâni după întreruperea administrării.

Guanetidina se absoarbe incomplet din tubul digestiv, cu mari variații individuale (5-45%). Se elimină lent pe cale renală; $T_{1/2}$, 9-10 zile. Produce hipotensiune arterială cu o latență de 2-5 zile, intensitatea maximă apare după câteva săptămâni, având durată lungă (7-10 zile după oprirea administrării).

Prazosin are absorbție bună digestivă (65%), cu biotransformare intensă la primul pasaj hepatic și metaboliți eliminați urinar, biliar și în fecale. $T_{1/2}$ este 2-4 ore, prelungit până la 6 ore în insuficiența renală sau cardiacă. Efectul hipotensiv are latența de 2-3 ore și durează 6-8 ore.

Doxazosin este complet absorbit oral și excretat urinar (5%), predominant prin fecale (ca metaboliți); $T_{1/2}$, 10-11 ore. Efectul hipotensiv maxim apare după 5-6 ore.

Hidralazina are absorbție orală bună; biotransformare în ficat prin acetilare, unii bolnavi fiind inactivatori lenți, alții rapizi (mai puțini). Se elimină renal; $T_{1/2}$, 2-4 ore. Acțiunea hipotensivă are latența de 1-2 ore și durată 6-8 ore.

Diazoxid, injectat i.v., are acțiune antihipertensivă imediată, care se menține 4-6 ore.

Nitroprusiat de sodiu, după injectare i.v. scade imediat tensiunea arterială, cu 30-40% față de valorile inițiale, menținându-se la acest nivel în timpul perfuziei.

Captopril se absoarbe bine și repede din tubul digestiv și se excretă urinar, 50% neschimbat și 50% ca metaboliți; $T_{1/2}$, 2-3 ore. După administrare orală, scăderea tensiunii arteriale apare la 30 minute, are intensitatea maximă la 60-90 minute și durează 4-6 ore.

Enalapril este bine absorbit digestiv și excretat urinar, neschimbat; $T_{1/2}$, 11 ore. Latența acțiunii hipotensive este de 2-4 ore, durată de 24 ore.

Inhibitorii enzimei de conversie se elimină mai lent la vârstnici, dau nivele plasmatiche mai ridicate, au acțiune mai lungă și efect hipotensiv mai mare.

25.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Clonidina produce somnolență, astenie, amețeli, hiposalivație, constipație, hiporexie, grețuri, bradicardie, hipotensiune ortostatică. După ce se administrează mai mult timp, întreruperea bruscă poate determina, în 24-48 ore, creșterea tensiunii arteriale la valorile inițiale sau mai mari, greu de controlat, uneori fatale. Pot apărea și insomnie, cefalee, transpirații, agitație. Pentru a evita aceste fenomene (rebound), se vor diminua treptat dozele. Valorile mari hipertensive, dacă apar, se tratează cu tolazolină.

Guanfacin produce efecte adverse asemănătoare cu clonidina.

Metildopa poate produce somnolență (la 50% din cei tratați), grețuri, vome, hiposalivație, pozitivarea testelor hepatice, leucopenie, agranulocitoză. Metildopa poate produce, la vârstnici, diaree cu tulburări electrolitice, hipotensiune ortostatică, adinamie, depresie, tulburări de vedere și de cunoaștere, insuficiență coronariană cu crize de angor, aritmii, hemoliză, agravarea sindromului parkinsonian. Metildopa determină uneori retenție hidrosalină, cu limitarea acțiunii antihipertensive. Efectul poate fi diminuat prin asociere cu un diuretic.

Reserpina produce efecte adverse la circa 2% din cei tratați: astenie, somnolență, amețeli, anxietate, tendință la sinucidere, hipotermie, sindrom parkinsonian, bradicardie, hipotensiune ortostatică, diaree, congestie nazală, ulcer gastro-duodenal, retenție hidrosalină. Administrarea îndelungată la femei hipertensive, mai ales după 60 de ani, ar fi asociată cu riscul de 2-3 ori mai mare al apariției cancerului mamar. Reserpina poate produce scăderea bruscă a tensiunii arteriale și hipoxie, uneori cu fenomene de ramolism cerebral, ceea ce se poate evita prin administrarea de doze mici. Incidența stărilor depresive și edemelor produse de reserpină este mai mare la vârstnici.

Guantetidina poate produce hipotensiune ortostatică (agravată la temperaturi ambiante ridicate, ingestia de alcool), bradicardie, edeme, diaree, disurie, astenie, fenomene depresive, agravarea astmului bronșic.

Prazosin poate produce colaps (1%), hipotensiune posturală (2-16%, mai ales după prima doză, dacă este mai mare de 0,5 mg, la bolnavi cu hipovolemie, sub diuretice, la efort), amețeli, astenie (16%), edeme, cefalee, somnolență, stări depresive, tahicardie, palpitații, hiposalivație, constipație, diaree. La femei vârstnice produce, sau agravează, incontinența urinară.

Hidralazina produce cefalee, anxietate, fenomene depresive, paretezii (8-15%), palpitații, accentuarea fenomenelor de cardiopatie ischemică preexistente, edeme, grețuri, vomă, disurie, colagenoze cu aspect de PCE sau LED (mai ales la inactivatorii lenti). Hidralazina produce frecvent tahicardie, efect diminuat prin asociere cu un beta-adrenolitic, realizându-se și o potențare a acțiunii antihipertensive.

Printre efectele adverse ale tiazidelor, la vârstnici, o atenție deosebită trebuie acordată hipokaliemiei, hiperglicemiei și hiperuricemiei, cunoscând că o parte din bolnavi suferă de, sau prezintă, tendința la aritmii, diabet, gută.

Captopril poate produce proteinurie (0,7%, la doze peste 150 mg pe zi), insuficiență renală (mai ales la asociere cu diuretice), poliurie, oligurie (1-2‰), neutropenie, agranulocitoză, anemie, trombopenie, hipotensiune (mai ales în asociere cu diuretice sau cu hipovolemie și la prima administrare), tahicardie, precordialgii (1%), angină pectorală, insuficiență cardiacă (2-3‰), cozinofilie (4-7%), eritem sau paloare (2-5‰), artralгии, disgeuzie (2-4%), dureri abdominale, icter colestatic.

Inhibitorii enzimei de conversie pot produce tuse uscată, persistentă la unii bolnavi vârstnici.

25.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

În Franța 10-15% din populație are o hipertensiune arterială ușoară. Procente apropiate se întâlnesc și în alte țări. În aceste cazuri nu se recomandă tratament medicamentos de la început, ci supraveghere regulată, câteva săptămâni, cu oprirea fumatului, scăderea hipercolesterolemiei, reducerea greutateii corpului, consumului de alcool și cafea, scăderea aportului de sodiu, până la cel mult 3-4 g/zi (ținând seama și de sodiul din alimente, apa minerală sau alte surse), exerciții fizice, reducerea stres-ului (47).

Instituirea unui tratament medicamentos antihipertensiv la vârstnici trebuie bine justificat, ținându-se seama de valorile tensionale, existența unor simptome, a complicațiilor.

Hipertensiunea diastolică și creșterea valorilor sistolice peste cele corespunzătoare vârstei, sunt frecvent cauza accidentelor vasculare cerebrale, insuficienței cardiace congestive, insuficienței renale. Bolnavii cu astfel de hipertensiune trebuie tratați atent, un tratament corect reducând semnificativ procentul complicațiilor.

Tratamentul medicamentos are indicație expresă la hipertensivi cu insuficiență cardiacă. Vârstnicii hipertensivi, care au suferit un accident vascular cerebral, pot fi protejați de alte atacuri prin medicație antihipertensivă.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale este obligatoriu să se facă individualizarea schemelor terapeutice, ținându-se seama de tulburările asociate (astm bronșic, diabet, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, aritmii cardiace, dislipidemie, tulburări vasculare periferice, hemoragii sau exsudate retiniene).

În aceste cazuri se au în vedere contraindicațiile fiecărui antihipertensiv ales. Exemple tipice sunt reprezentate de tiazide, care nu se prescriu la diabetici, beta-adrenolitice, care sunt contraindicate la astmatici și la bolnavi cu insuficiență cardiacă decompensată, metildopa și reserpina, care înrăutățesc evoluția la parkinsonieni și depresivi.

Se va evita scăderea bruscă a valorilor tensionale. Tratamentul este, de obicei, de durată, luni sau ani. Se urmăresc efectele adverse, la nevoie reducând dozele sau recurgând la o nouă substanță.

Tratamentul hipertensiunii arteriale se aplică în etape, sau în trepte, cu diferite variante. Durata fiecărei etape este de 4-6 săptămâni. Dacă în acest interval se obține normalizarea valorilor tensionale, se continuă schema respectivă cât timp este eficace și bine suportată. Dacă efectele sunt nesatisfăcătoare, se trece la etapa următoare.

În principiu, prima etapă, mai ales la vârstnici, este realizată cu monoterapie. Etapele următoare cuprind, succesiv, două, trei, patru substanțe. La cei mai mulți bolnavi vârstnici, prima etapă poate fi realizată cu diuretice. Mai rar ea poate avea un antagonist de calciu, prazosin, clonidina, inhibitor al enzimei de conversie. În funcție de evoluție, se poate adăuga al doilea medicament. Etapa următoare, asociația triplă, trebuie abordată cu grijă deosebită. Dacă diureticele nu sunt suficiente se asociază cu beta-adrenolitice, metildopa sau hidralazină. Asocierea a trei antihipertensive se face adăugând hidralazină sau prazosin. La bolnavi cu insuficiență renală, tiazidele trebuie înlocuite cu diuretice de ansă (furosemid).

În ultimul timp, se preconizează renunțarea parțială la terapia în trepte a hipertensiunii arteriale, recomandându-se individualizarea pe baza profilului cardiovascular și metabolic al fiecărui bolnav (24).

Dozele inițiale ale antihipertensivelor sunt cele mai mici eficace, crescându-se gradat, în funcție de efect și toleranță. Se recomandă ca modificarea dozelor să aibă în vedere mai ales valorile tensiunii diastolice, care trebuie să fie cel mult 95-100 mmHg. Creșterea tensiunii arteriale, mai ales a celei sistolice, se înregistrează frecvent la vârstnici, îndeosebi la femei peste 50 ani. Aportul crescut de sare are un rol cert în aceste stări. Cu cât este mai tardiv începutul acestor forme de hipertensiune, cu atât evoluția este mai benignă și necesită intervenție terapeutică redusă.

Valorile tensiunii sistolice, care necesită tratament, sunt considerate de unii peste 160 mmHg. Tratamentul trebuie să aducă aceste valori la 140-160 mmHg, dar nu se va ajunge la 120-130 mmHg, pentru aceasta fiind necesare doze de medicamente care produc

frecvent efecte adverse. Antihipertensivele de elecție, pentru hipertensiunea sistolică la vârstnici, sunt diureticele. Se folosesc tiazidele la majoritatea cazurilor și diureticele de ansă la bolnavi cu suferințe renale. Dacă este necesară o asociere se recurge la clonidină și metildopa.

Unii autori consideră că nu necesită administrarea de antihipertensive existența unei hipertensiuni sistolice moderate, dacă valorile diastolice sunt normale.

În tratamentul hipertensiunii vârstnicilor trebuie avută în vedere interrelația dintre tensiunea arterială sistemică și circulația cerebrală. Scăderea bruscă a tensiunii determină tulburări ale circulației cerebrale, coronariene și renale. În situații extreme se poate ajunge la hipoxie și fenomene de ramolism cerebral. Corelată cu cele de mai sus, administrarea antihipertensivelor trebuie făcută cu prudență la persoane cu ateroscleroză cerebrală, scăderea tensiunii produsă de ele nefiind totdeauna însoțită de o irigare sanguină cerebrală suficientă. Hipotensiunea bruscă poate contribui la producerea unui infarct miocardic, a colapsului sau poate produce tulburări funcționale renale. Efectul hipotensiv este accentuat prin asocieri cu multe alte medicamente (fenotiazine, antidepresive, antiparkinsoniene).

În cursul tratamentului antihipertensiv, dacă apare hipotensiune ortostatică simptomatică, se oprește administrarea medicamentelor respective. Dacă tensiunea sistolică scade în ortostatism cu peste 30 mmHg, fără a apărea simptome clinice, se reduc dozele.

Există opinia că antihipertensivele sunt utilizate uneori în mod nejustificat. Unii bolnavi, după ce au folosit astfel de medicamente corect prescrise, timp de multe luni sau ani, continuă să le utilizeze, deși nu mai sunt necesare.

Bolnavii hipertensivi tratați corect trebuie controlați periodic. Dacă valorile tensionale se mențin în limite normale și nu se manifestă simptome clinice, se poate încerca reducerea dozelor medicamentelor administrate și, dacă este posibil, chiar oprirea tratamentului medicamentos, cu obligația ca persoanele respective să fie controlate cel puțin șase luni. Dacă este nevoie, se reia tratamentul antihipertensiv.

În cazul apariției efectelor adverse, care impun renunțarea la un antihipertensiv, sau când se consideră necesară renunțarea la terapia farmacologică, nu se va opri brusc administrarea beta-adrenoliticelor, clonidinei. Este contraindicată prescrierea antihipertensivelor imediat după un accident vascular.

Dintre antihipertensive, unii autori recomandă a fi evitate, la vârstnici: nifedipina, guanetidina, ganglioplegicele, betanidina, debrisoquina.

b) Clonidina se administrează inițial 50 μ g de 2 ori pe zi. În funcție de efort, doza se poate mări treptat, la interval de câteva zile.

c) Guanfacin se administrează oral 0,5-3 mg pe zi, într-o singură priză, seara.

d) Metildopa se administrează, la vârstnici, inițial în doză de 0,25 g, de 2 ori pe zi. Doza maximă este de 0,50 g, de 2 ori pe zi.

e) Reserpina se administrează 0,25-0,50 mg pe zi, în 1-2 prize. În cazul asocierilor, dozele sunt mai mici.

f) Beta-adrenoliticele (vezi cap.29) sunt indicate ca antihipertensive, la vârstnici, mai



ales în cazurile în care coexistă și angină pectorală. Pentru metoprolol s-a descris o acțiune antihipertensivă mai intensă la bolnavi obezi decât la non-obezi.

g) Prazosin se administrează, la vârstnici, în doză inițială de 0,5 mg, de 2 ori pe zi, doza maximă fiind de 5 mg, de 2 ori pe zi. La prima doză de prazosin, care trebuie să fie obligatoriu de 0,5 mg, poate apărea hipotensiune ortostatică sau pierderea cunoștinței. Bolnavii vor fi instruiți să păstreze poziția culcată după administrarea medicamentului. Trebuie reținut că hipotensiunea ortostatică poate apărea și după administrările ulterioare primei doze.

h) Hidralazina se administrează, la vârstnici, inițial în doză de 10 mg, de 2 ori pe zi. Doza maximă este de 100 mg, de 2 ori pe zi.

Doze medii de hidralazină, dar mai ales mai mari de 200 mg pe zi, pot produce lupus eritematos diseminat. Bolnavii trebuie preveniți pentru a opri tratamentul la apariția de febră inexplicabilă, artrită, dureri toracice, stare generală alterată.

i) Verapamil se administrează oral, la 6-8 ore, 40-80 mg, de 3 ori pe zi. Verapamil poate produce atât scăderea tensiunii arteriale, cât și regresia masei ventriculului stâng, cu îmbunătățirea umplerii diastolice. Atenololul reduce valorile tensionale, dar nu scade masa ventriculară (22).

j) Diureticele tiazidice reprezintă prima alegere în tratamentul antihipertensiv la vârstnici cu funcția renală bună. Diureticele de ansă sunt o alternativă. Cele care rețin potasiul sunt slab antihipertensive.

Dintre tiazide cel mai folosit este hidroclorotiazida, 25-50 mg pe zi, într-o priză, dimineața. În funcție de efect, se poate administra zilnic, la 2 sau la 3 zile.

Dintre tiazide s-a recomandat bendrofluazida, care este activă, uneori într-o singură priză de 5 mg și nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La persoanele la care bendrofluazida nu scade tensiunea diastolică sub 110 mmHg, este necesară asocierea de metildopa, 250 mg, de 3 ori pe zi sau de beta-adrenolitic.

k) Captopril, inițial 6,25-25 mg, de 2-3 ori pe zi. Dacă în 2-3 săptămâni efectele sunt nesatisfăcătoare se crește la 50 mg, de 2-3 ori pe zi. Într-o testare clinică privind asocierea captopril (50mg/zi) - hidroclorotiazidă (25mg/zi) la vârstnici, s-a arătat că, după 10 zile, concentrația sanguină a captoprilului s-a menținut constantă, în timp ce a hidroclorotiazidei a crescut semnificativ (83).

l) Enalapril, inițial 5 mg, într-o priză; întreținerea cu 5-20 mg pe zi, în 1-2 prize; doze mai mici în insuficiența renală, cardiacă, la asociere cu diuretice.

m) Interacțiuni: efectul antihipertensivelor este diminuat de simpatomimetice, anorexigene, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacin, piroxicam, naproxen). Accentuează efectul hipotensiv, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice, antidepresive triciclice, saluretice, vasodilatatoare periferice.

26. DIURETICE

26.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Rinichii sunt, alături de plămâni, organele care suferă cele mai mari modificări cu vârsta. Deși funcțiile renale diminuează evident la vârstnici, întrucât, în tinerețe, capacitatea funcțională depășește cu mult nevoile medii, rinichii bătrânilor pot contribui eficient la homeostazia hidro-electrolitică, în condiții obișnuite. În suprasolicitări, însă, pot apărea tulburări.

Rinichii vârstnicilor înregistrează o scădere a greutateii și a componentei parenchimatoase. Rinichi, care la 60 ani au 250 g, pot ajunge la 70 de ani la 230 g și la 80 de ani la 190 g. Sunt reduse numărul și dimensiunile nefronilor. Numărul nefronilor scade cu 30-40% între 25-85 ani. Crește țesutul conjunctiv interstițial. Scade suprafața de filtrare. Membrana bazală glomerulară se îngroașe. Vasele renale se sclerozează.

Fluxul plasmatic renal scade progresiv, cu 10% pe decadă de viață, de la 600 ml/minut la adult tânăr la 300 ml/minut la 80 de ani. Concomitent scad rata filtrării glomerulare și funcțiile tubulare. Secreția reninei scade cu vârsta.

Există deosebiri între diferite persoane vârstnice în ceea ce privește aceste modificări, situate între lipsa lor, evoluția lor lentă sau rapidă.

26.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificarea diureticelor se poate face după mai multe criterii.

a) După structura chimică, locul și mecanismul de acțiune:

- Tiazide (benzotiadiazine, substanța tip hidro-clorotiazida) și substanțe înrudite (sulfamide heterociclice, de exemplu clortalidon, clopamid), acționează la nivelul segmentului terminal (cortical) al părții ascendente a ansei lui Henle;

- Derivații de acizi carboxilici (diuretice de ansă) (furosemid, acid etacrinic, bumetanid), acționează la nivelul porțiunii ascendente a ansei lui Henle.

- Antagoniștii aldosteronului (exemplu spironolactona) și substanțe cu acțiune directă, contrară aldosteronului (triamteren, amilorid), acționează la nivelul tubului contort distal.

- Inhibitorii anhidrazei carbonice (exemplu acetazolamida), acționează la nivelul tubului contort proximal.

- Diuretice osmotice (exemplu manitolul), sunt filtrate glomerular, neabsorbite tubular, cresc presiunea osmotică a urinei tubulare, produc diureză apoasă.

b) După efectul asupra potasiului.

- Diuretice care elimină potasiul: cu efect puternic, tiazide și substanțe înrudite; cu efect mediu, diuretice de ansă, inhibitorii anhidrazei carbonice;

- Diuretice care rețin potasiul: spironolactona, triamteren, amilorid.

c) După intensitatea acțiunii.

- Cu intensitate mare, diuretice de ansă.

- Cu intensitate medie, tiazide și substanțe înrudite, spironolactona.

- Cu intensitate slabă, inhibitorii anhidrazei carbonice, triamteren, amilorid, osmotice.

d) După durata acțiunii.

- Scurtă durată, diuretice de ansă (2-6 ore);

- Durată medie, hidroclorotiazida (6-12 ore), alte tiazide și unele substanțe înrudite (12-24 ore), amilorid (24 ore);

- Durată lungă, clortalidon, politiazid, indapamid, spironolactona (peste 24 ore).

Hidroclorotiazida are absorbție digestivă rapidă, dar incompletă; pic plasmatic după 2 ore; eliminarea renală, nemetabolizată; $T_{1/2}$ de 2-4 ore. Acțiunea diuretică apare la 60-90 minute de la administrarea orală și durează 6-12 ore. Clearance-ul și nivelele plasmatice pot fi mai mari la vârstnici decât la tineri.

Clortalidon se absoarbe incomplet din tubul digestiv; eliminare urinară, completă în câteva zile; latența acțiunii diuretice 2 ore, durata 24-48 ore; $T_{1/2}$ este de 65 ore la 20-30 ani și poate ajunge la 369 ore la 60-80 ani.

Clopamid are absorbție bună digestivă. Efectul se manifestă după circa 2 ore și durează 24 de ore.

Furosemid are absorbție digestivă rapidă, dar incompletă, cu picul plasmatic la 30-60 minute; biotransformare redusă; eliminare renală 63%, nemodificat; $T_{1/2}$ este de $\frac{1}{2}$ -3 $\frac{1}{2}$ ore. Efectul diuretic la adulți apare după 30-60 minute de la administrarea orală și 5-15 minute i.v. Durata efectului este 4-6 ore pe cale orală și 2-3 ore i.v. La vârstnici, datorită scăderii funcțiilor renale, clearance-ul renal al diureticelor de ansă este mai lent și mai scăzut, cu un efect diuretic mai tardiv și mai redus.

Acidul etracrinic este bine absorbit digestiv, eliminat biliar (30%) și prin urină (70%); $T_{1/2}$ este de 1/2-1 oră. Acțiunea unei doze are latența 30 minute, pe cale orală și câteva minute i.v. Durata acțiunii este de 6 ore, respectiv 2 ore.

Bumetanid se absoarbe oral complet; excreție renală 80%, (30-47% neschimbat); $T_{1/2}$, 1-1 1/2 oră. Latența acțiunii diuretice este 60-90 minute, pe cale orală și câteva minute i.v. Durata acțiunii este de 4-6 ore, respectiv 2 ore.

Spironolactona are absorbție bună digestivă; biotransformare în proporții mari; unii metaboliți (canrenona, acid canrenoic) sunt activi; excreție lentă urinară; $T_{1/2}$, 13-35 ore la vârsta de 20-30 ani, poate ajunge la 80 ore la 60-80 ani. Acțiunea diuretică are latența de peste 24 ore, este maximă după 2-3 zile și durează 2-3 zile după oprirea administrării.

Triamteren are absorbție digestivă parțială; biotransformare înaltă; eliminare renală; $T_{1/2}$, 2 ore. Acțiunea se manifestă după 2-4 ore și durează 7-10 ore.

Amilorid se absoarbe parțial digestiv; $T_{1/2}$ este de 6 ore; latența 2 ore; durata acțiunii 24 ore.

Amilorid și triamteren au efect diuretic slab la vârstnici, la care realizează nivele sanguine mai mari decât la tineri.

Acetazolamida are absorbție digestivă bună și se excretă renal 80%; $T_{1/2}$, 2-10 ore. Acțiunea diuretică apare după 2 ore de la administrarea orală și dispare după 12 ore.

Manitol, după injectare i.v., se filtrează la nivelul glomerulilor și nu se absoarbe în tubii renali.

26.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Efectele adverse ale diureticelor sunt secundare, toxice, alergice.

Efectele secundare se manifestă prin dezechilibre metabolice, acido-bazice, electrolitice. Pot apare hiponatremie acută sau cronică, hipokaliemie (produsă de substanțele care elimină potasiul) sau hiperkaliemie (după diuretice care rețin potasiul). După doze mari de diuretice care elimină potasiul se poate instala o hipokaliemie severă, neobservată, care poate produce decese subite (45). Triamterenul și amiloridul prezintă un risc crescut de hiperkaliemie și hiponatremie.

Alte efecte adverse: alcaloză hipocloremică (tiazide și înrudite, diuretice de ansă) sau acidoză hipercloremică (inhibitorii anhidrazei carbonice), hipercalcemie, hipomagneziemie (diuretice care elimină potasiul), hiperglicemie (mai ales tiazide), hiperuricemie, hiperazotemie, hiperlipemie (cu creșterea VLDL și LDL și scăderea HDL).

Efectele toxice pot consta în fenomene dispeptice, pancreatită, colelitiază, leucopenie, ginecomastie.

Efectele alergice se manifestă ca erupții cutanate.

Deși efectele adverse ale diureticelor sunt aceleași la vârstnici și la tineri, vârstnicii sunt mai susceptibili pentru hipokaliemie, efecte toxice ale digitalicelor, tulburări ale metabolismului glucidic (inclusiv diabet tiazidic), hiperuricemie și gută, hipovolemie și hipotensiune arterială, deshidratare, uremie, dereglări acido-bazice, incontinență urinară sau retenție. Hipokaliemia apare mai ales la administrarea diureticelor timp îndelungat la bolnavi cu edeme. Ea se manifestă prin astenie, parestezii, hiporeflexivitate, tulburări intestinale, somnolență, confuzie, aritmii cardiace. Ea crește toxicitatea digitalicelor.

Poliuria produsă de diuretice poate determina retenție urinară sau incontinență.

Printre efectele adverse particulare ale furosemidului și acidului etacrinic trebuie reținute surditatea și acufenele. Furosemidul crește calciuria, cu favorizarea decalcifierii, mai evidentă la vârstnici.

26.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Diureticele sunt indicate în tratamentul edemelor (din insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, sindrom nefrotic, insuficiența renală) și hipertensiunii arteriale (vezi cap.25).

Insuficiența cardiacă congestivă la vârstnici se tratează de obicei cu tiazide. Studii multicentrice privind administrarea diureticelor în hipertensiunea arterială ușoară, au demonstrat reducerea incidenței complicațiilor majore (54).

În alegerea diferitelor diuretice se ține seama de gravitatea edemelor, de latența permisă, de efectele adverse. De exemplu, se prescrie un diuretic cu acțiune rapidă în insuficiența ventriculară stângă, o substanță cu acțiune de scurtă durată, administrată dimineața, la un bolnav cu incontinență urinară nocturnă.

Unii bolnavi vârstnici necesită doze mai mari de diuretice. Uneori este necesară supravegherea efectelor pentru a se evita deshidratarea.

În principiu, la vârstnici nu se administrează diureticele seara.

Când este necesar un efect rapid, se administrează un diuretic de ansă, ținând seama și de faptul că substanțele respective pot fi administrate și parenteral. În acest caz, necunoscând susceptibilitatea fiecărui bolnav, este bine ca prima doză să fie mică (de exemplu 20 mg). La unii bolnavi, doze mai mari pot produce hipotensiune și colaps. Diureticele cu acțiune de lungă durată (de exemplu clortalidon), chiar administrate dimineața, pot produce nicturie și tulburarea somnului.

Tratamentul cu diuretice la vârstnici necesită aprecierea eficacității. În acest scop, nu pare a fi întotdeauna realizabilă colectarea urinei, mai ales la cei cu incontinență sau necooperanți. În astfel de cazuri, se poate recurge la cântărirea regulată a pacienților. În tratamentul hipertensiunii, trebuie avut în vedere că diureza foarte mare poate fi urmată de atenuarea treptată a efectului antihipertensiv, ca urmare a stimulării producerii angiotensinei (86).

Administrarea repetată a diureticelor, care elimină potasiul, necesită înlocuirea acestuia pe cale orală.

Doza zilnică de potasiu, necesară unui organism vârstnic, este de 30-60 mEq. Când se impune administrarea unui supliment potasic se administrează 30-48 mEq zilnic. Acesta este necesar mai ales în insuficiența cardiacă congestivă, când există hiporexie.

Vârstnicii care nu pot înghiți comprimatele retard cu clorură de potasiu, pot beneficia de comprimate efervescente.

Asocierile curente ale diureticelor cuprind tiazidice sau furosemid cu săruri de potasiu, hidroclorotiazida cu spironolactona.

Asocierea tiazide-amilorid poate produce hipokaliemie și hiponatremie, cu hipotensiune ostostatică.

Nu se administrează diuretice în edeme ale membrelor inferioare datorate tulburărilor circulației venoase sau la sedentari, la care se recomandă ciorapi elastici. Edemele inflamatorii acute necesită tratament adecvat cu medicamente antiinfecțioase.

b) Tiazidele cele mai frecvent prescrise la vârstnici sunt hidroclorotiazida (12,5-100 mg pe zi), bendroflumetiazida (2,5-5 mg), ciclopentiazida (0,25-1 mg). Vârstnicii sensibili la doze clasice de diuretice pot beneficia de ciclopentiazida 0,125-0,500 mg zilnic sau la două zile (52). Doza de clortalidon, la vârstnici, este de 12,5-100 mg pe zi.

c) Dintre diureticele de ansă cel mai utilizat este furosemid, administrat oral sau (în urgențe) i.v. 20-40 mg, doza zilnică 20-120 mg.

d) Acidul etacrinic este un diuretic de rezervă, pentru cazurile care nu răspund favorabil la alte substanțe; doza zilnică este de 12,5-100 mg.

e) Diureticele care rețin potasiul sunt prescrise în edemele refractare și în cele din ciroza hepatică. Efectul lor apare după 4-6 zile de administrare regulată. Dozele zilnice, în mg, sunt 25-100 mg pentru spironolactonă, 5-10 mg pentru amilorid, 100-200 mg pentru triamteren. Triamterenul se prescrie de obicei asociat.

Diureticele care rețin potasiul (spironolactona, amiloridul, triamterenul) nu par a oferi avantaje la vârstnici. De obicei nu se folosesc singure, ci asociate cu diuretice care elimină potasiul. Astfel, rezultă o potențare și nu mai este necesară administrarea unui supliment de potasiu, care este chiar contraindicat. Dacă există o tulburare renală sau un exces de aport potasic alimentar, apare riscul de hiperkaliemie. În acest caz este utilă determinarea potasemiei și chiar monitorizarea.

27. VASODILATATOARE PERIFERICE ȘI CEREBRALE

27.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

27.1.1. Modificări datorate vârstei

Arterele cerebrale prezintă, cu vârsta, aceleași modificări ca vasele din restul organismului, dar care se dezvoltă mai lent. Vasele mici, intraparenchimatoase au răsuciri, spirale și formații sinusoidale. Cele mai mari și arterele cerebrale și extracerebrale fac fibroză medială și își pierd elasticitatea. Pereții capilarelor substanței albe, mai groși decât cei din substanța cenușie, la tineri, devin, cu vârsta, de aceeași grosime, prin pierderea de pericite și subțierea citoplasmei endoteliale. Bariera hemato-encefalică prezintă scăderea transportului colinei și a influxului glucozei.

Fluxul sanguin cerebral poate rămâne nemodificat sau scade cu vârsta. Scăderea este mai mare la femei. Activitatea fizică contribuie la susținerea perfuziei cerebrale. Autoreglarea circulației cerebrale poate scădea la vârstnici.

27.1.2. Aspecte patologice particulare

Modificările autoreglării circulației cerebrale sunt mai accentuate la bolnavi cu boli vasculare cerebrale.

Demența este asociată cu infarcte multiple cerebrale, unele foarte mici. Fluxul sanguin cerebral scade, ca urmare a diminuării cererilor metabolice în substanța cenușie. Demența cu infarcte multiple este diferită de cea de tip Alzheimer.

Atacurile ischemice tranzitorii au o incidență de 2/1000 la 65-74 ani. Circa 30% din cazuri prezintă riscul unui infarct cerebral în următorii 5 ani.

Atacurile ischemice tranzitorii se datoresc emboliilor plachetare sau trombilor plachetari și fibrinici, formați pe suprafețele endoteliale ulcerate, mai ales la bifurcarea carotidei sau în inimă.

Bolile vasculare cerebrale, acute sau cronice, se însoțesc de reducerea fluxului sanguin, cu dezechilibru între aport și nevoi. Manifestările neuro-psihice cuprind ameteți, cefalee, tinitus, astenie, diminuarea capacității de concentrare și a memoriei, fenomene depresive sau hiperexcitabilitate psiho-motorie, insomnie, instabilitate emoțională. În

hipertensiunea arterială cronică, fluxul sanguin în repaus este normal, dar rezistența vasculară cerebrală crește, determinând tulburări în autoreglarea cerebrală. Scăderea bruscă a presiunii sângelui poate produce simptome de ischemie cerebrală.

27.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele cuprinse în acest capitol sunt folosite în tratamentul tulburărilor circulatorii cerebrovasculare și periferice.

Pentru studiul vasodilatatoarelor cerebrale se urmăresc efectele asupra circulației cerebrale și asupra trascelor electroencefalografice. Aceste metode sunt discutabile, întrucât parametri respectivi nu pot fi corelați întotdeauna cu simptomele menționate. Unii vârstnici pot prezenta aceste simptome, fără a avea tulburări de irigație cerebrală.

Recurgerea la parametri clinici este uneori criticabilă, întrucât procesele de îmbătrânire mentală sunt greu cuantificabile. Cele mai bune par a fi testele psihometrice (37). Cercetările nu se fac întotdeauna pe loturi omogene, în dublu orb, nu țin seama de fluctuațiile spontane ale stării celor investigați, de influențele mediului în care trăiesc și bolile intercurrente ale subiecților nu au o durată suficientă.

Clasificare:

- a) Derivați de imidazol (tolazolina)
- b) Acid nicotinic și derivați (hidroximetil-piridin (alcool nicotinic)
- c) Derivați purinici (pentofilina, pentoxifilina, xantinol nicotinat)
- d) Alcaloizi din cornul secarei și analogi (Co-dergocrin, nicergolina)
- e) Enzime (kalidinogenaza)
- f) Alte vasodilatatoare periferice (cinarizina, beta-histin, benciclan, naftidrofluril, extract Gingo, vincamina, vinpocetina, trimetazidin.

Tolazolina se absoarbe bine oral; eliminare urinară. Este alfa-adrenolitic cu efect vasodilatator la nivelul extremităților inferioare, util când predomină spasmele vasculare.

Acidul nicotinic se absoarbe repede oral; biotransformare în acid nicotinuric și amida nicotinică. Produce vasodilatație arteriolo-capilară la nivelul circulației cerebrale și în membre, prin acțiunea directă, musculotropă. Are eficiență slabă în bolile vasculare periferice.

Alcoolul nicotinic este activ oral, cu acțiune vasodilatatoare periferică similară acidului nicotinic.

Pentofilina acționează vasodilatator cerebral, la nivelul ochiului, urechii interne și periferic. Ameliorează oxigenarea și oferta de glucoză, îmbunătățește metabolismul neuronal.

Pentoxifilina se absoarbe repede oral. Produce vasodilatație periferică, prin efect musculotrop, mai activ decât al teofilinei și papaverinei. Îmbunătățește fluxul sanguin mai ales în tulburări cronice microcirculatorii, crește flexibilitatea și deformabilitatea eritrocitelor, ușurând trecerea lor la nivelul microcirculației.



Xantinol nicotinat conține acid nicotinic și un derivat xantic. Produce vasodilatație în extremități, mai puțin în teritoriul cerebral, unde poate produce ameliorări metabolice.

Co-dergocrin (dihidroergotoxina) are absorbție limitată (25%) din tubul digestiv. După administrare orală, se elimină predominant prin bilă și fecale. $T_{1/2}$, 13 ore. Este alfa-adrenolitic, relaxează mușchii netezi vasculari, crește fluxul sanguin cerebral, retinian și în extremități. Activează metabolismul neuronal și consumul de oxigen, crește cAMP în neuroni. Diminuă edemul din țesutul glial.

Nicergolina se absoarbe oral. Este vasodilatator prin efect alfa-adrenolitic. Crește circulația în creier, favorizează procesele metabolice neuronale.

Kalidinogenaza este o enzimă formată mai ales în pancreas, degradabilă în tubul digestiv. După injectare acționează imediat, iar la administrări repetate (zilnic, 3-4 săptămâni) are efecte metabolice, de durată. Produce vasodilatație arterială și capilară, mai ales în extremități.

Cinarizina are absorbție bună digestivă. Produce arteriolodilatație, mai ales cerebrală, ameliorează pătrunderea glucozei și oxigenului în celulele cerebrale și crește rezistența lor la hipoxie; latența 1/2 oră, durata acțiunii 4 ore.

Betahistin se absoarbe oral, picul ei și al celor doi metaboliți atingându-se la 3-5 ore. Excreție completă în 3 zile. Este un analog al histaminei care ar îmbunătăți microcirculația, de utilitate terapeutică fiind efectul asupra aparatului labirintic.

Benciclan este bine absorbit oral. Prin acțiunea musculotropă este vasodilatator periferic, coronarian, cerebral și antispastic.

Naftidrofluril este vasodilatator cerebral și periferic mai activ decât papaverina.

Extractul de Gingo biloba este vasodilatator arteriolar, diminuează hiperpermeabilitatea și crește rezistența capilară. Are efect favorizant asupra reologiei microcirculatorii. Protejează metabolismul neuronal, crescând nivelul ATP și ameliorând captarea glucozei și oxigenului.

Vincamina ameliorează circulația cerebrală, stimulează metabolismul neuronal, crește consumul de oxigen.

Vinpocetina, derivat semisintetic de vincamină, scade rezistența vasculară și îmbunătățește circulația cerebrală și aportul de oxigen, favorizează utilizarea acestuia.

Trimetazidin se absoarbe oral, $T_{1/2}$, 4 1/2-5 ore. Crește rezistența celulară la hipoxie, normalizează fluxul transmembranar de sodiu și potasiu.

27.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Tolazolina produce frecvent efecte adverse, palpitații, tahicardie, dureri precordiale, dureri epigastrice, grețuri, vome, pancreatită, diaree, cefalee, amețeli, tremurături.

Acidul nicotinic produce frecvent vasodilatație în jumătatea superioară a corpului, congestia feței, senzație de înțepături și arsuri cutanate, gastralgii, grețuri, vome, diaree, redeschiderea ulcerelor, icter, hiperglicemie, hipotensiune arterială.

Pentofilina și pentoxifilina produc rareori tulburări dispeptice și vasodilatație cutanată.

Xantinol nicotinat produce mai ales vasodilatație periferică și hipotensiune arterială.

Co-dergocrin determină rar efecte adverse, de mică intensitate: amețeli, cefalee, grețuri, dureri abdominale, bradicardie.

Nicergolina produce rar tulburări dispeptice, amețeli, somnolență, hipotensiune ortostatică.

Kalidinogenaza poate produce extrasistole și palpitații.

Cinarizina poate produce somnolență și fenomene dispeptice. Doza de 150 mg pe zi, timp de 6 luni până la 3 ani, poate produce sindrom parkinsonian, care dispare la întreruperea administrării.

Betahistin poate produce tulburări gastro-intestinale, cefalee, erupții cutanate.

Benciclan produce rar tulburări dispeptice, amețeli, hipotensiune.

Naftidrofluril poate produce iritație gastrică, hipotensiune, lipotimie.

Extractul de Gingo produce rar tulburări digestive, erupții, cefalee.

Vincamina și vinpocetina pot produce tahicardie, hipotensiune arterială.

27.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice:

● În insuficiența circulatorie cerebrală, vasodilatatoarele sunt, în general, puțin active. O oarecare eficacitate se poate înregistra în tulburările incipiente, de mică intensitate. Deseori se obțin rezultate mai bune cu medicamente neurotonice. Dintre vasodilatatoare pot fi încercate pentofilina, pentoxifilina, xantinol nicotinat, co-dergocrin, nicergolina, cinarizina, extractul de Gingo, vincamina, vinpocetina. După unii autori, vasodilatatoarele eficace și bine tolerate la vârstnici sunt teofilina, acidul nicotinic, co-dergocrina, extractul de Gingo.

● În arteriopatiile cronice ale membrelor inferioare este esențială diminuarea factorilor de risc (fumatul, hiperlipemia, hipertensiunea arterială, diabetul, sedentarismul). Trebuie știut că unele medicamente pot favoriza tulburările circulatorii periferice, de exemplu alcaloizii din cornul secarei, beta-adrenoliticele, amiodarona.

Ca medicamente, de oarecare utilitate, pot fi antiagregantele plachetare, aspirina singură sau asociată cu dipiridamol. Vasodilatatoarele pot produce unele ameliorări, mai ales în stadiile incipiente, când predomină componenta spastică vasculară. Pot fi încercate pentofilina, pentoxifilina, xantinol nicotinat, co-dergocrina, kalidinogenaza, benciclan, naftidrofluril, extractul de Gingo, tolazolina.

În tulburările circulatorii din sfera ORL și oftalmologiei sunt utile pentifina, pentoxifilina, xantinol nicotinat, co-dergocrina, nicergolina, cinarizina, betahistina, vincamina, vinpocetina, extractul de Gingo, trimetazidin.

b) Posologia

Dozele uzuale recomandate la vârstnici sunt următoarele:



- pentoxifilina, oral, 100-200 mg de 3 ori pe zi, după masă sau 400 mg de 2 ori pe zi;
- pentifilina, oral, după masă, 400 mg de 1-2 ori pe zi;
- xantinol nicotinat, 75-150 mg de 1-2 ori pe zi;
- acid nicotinic, 30-50 mg de 2-3 ori pe zi;
- co-dergocrin, inițial 0,25 mg de 2 ori pe zi; doza poate fi crescută treptat, la nevoie, până la 1 mg de 2-3 ori pe zi;
- nicergolina, inițial 10-20 mg de 3 ori pe zi, întreținere 10-20 mg de 2-3 ori pe zi;
- kalidinogenaza, i.m. (exclusiv), 40 u. la 2 zile, timp de mai multe luni;
- cinarizina, oral, 25 mg de 3 ori pe zi;
- betahistin, numai în sindrom Ménière, inițial 8-16 mg de 3 ori pe zi, la mese, întreținerea până la 48 mg/zi;
- benciclan, 100 mg de 3 ori pe zi;
- naftidrofuril, cazuri medii, oral, 50 mg de 3 ori pe zi, în cazuri grave, i.m. 40 mg de 2 ori pe zi;
- extract de Gingo, oral, 40 mg de 3 ori pe zi;
- vincamina, inițial 60-80 mg pe zi, în 3 prize, întreținere 40 mg pe zi;
- vinpocetina, 5-10 mg de 3 ori pe zi;
- trimetazidina, în tulburări chorio-retiniene, vertij de origine vasculară și Ménière, acufene și în profilaxia crizei anginoase, 20 mg de 2-3 ori pe zi.

28. VASOPROTECTOARE

În clasificarea ATC acest capitol cuprinde:

a) **Medicamente antihemoroidale de uz local:**

- preparate cu corticosteroizi;
- preparate cu antibiotice;
- preparate cu anestezice locale;
- alte produse antihemoroidale de uz local (derivați de bismut, oxid de zinc, dobesilat de calciu, tribenozid etc.).

b) **Medicația antivaricoasă:**

- preparate cu heparină și heparinoizi;
- preparate sclerozante pentru injectare locală.

c) **Medicamente capilaroprotectoare:**

- flafonoizi;
- antocianozide;
- alte capilaroprotectoare.

Medicamentele menționate mai sus au, la vârstnici, aceleași acțiuni, indicații și mod de utilizare ca și la alte grupe de vârstă.

29. BETA-ADRENOLITICE

29.1. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Beta-adrenoliticele blochează reversibil receptorii beta-adrenotropi, având o mare specificitate. Acțiunile farmacodinamice sunt cronotrop, dromotrop, batmotrop și inotrop negative, efect simpatomimetic intrinsec (sau parțial agonist), efect de tip chinidinic la nivelul miocardului, acțiune antianginoasă, antiaritmică, antihipertensivă, scăderea presiunii intraoculare. Cunosând faptul că funcțiile receptorilor beta-adrenergici prezintă un declin la vârstnici, această categorie de bolnavi manifestă o oarecare rezistență la acțiunea beta-adrenoliticelor.

Clasificare:

a) În funcție de afinitatea pentru receptorii adrenergici:

- Substanțe neselective (β_1 și β_2 -adrenolitice): alprenolol, nadolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol

- Substanțe β_1 -selective: acebutolol, atenolol, metoprolol

- Substanțe cu efecte beta-neselective și alfa-adrenolitice: labetalol.

b) În funcție de acțiunea simpatomimetică și cea de tip chinidinic:

- Substanțe cu ambele acțiuni: acebutolol, alprenolol, oxprenolol

- Substanțe cu acțiune simpatomimetică intrinsecă: pindolol

- Substanțe cu acțiune de tip chinidinic: metoprolol, nadolol, propranolol

- Substanțe fără cele două acțiuni: atenolol, labetalol, sotalol, timolol.

Din punct de vedere farmacocinetic profilul beta-adrenoliticelor prezintă adesea variații interindividuale mari.

Propranolol are absorbție digestivă 90%; biodisponibilitate 30%; excreție hepatică și renală (90%), netransformat (1%); $T_{1/2}$, 2-6 ore, cu variații relativ mici între organismul adult și cel al vârstnicilor; clearance neschimbat la vârstnici.

Acebutolol are biodisponibilitate 50%; $T_{1/2}$, 3-4 ore; metabolitul său, diacetolol, este activ și neselectiv, are $T_{1/2}$, 13 ore.

Alprenolol are biodisponibilitate 40-50%; $T_{1/2}$, 6-8 ore.

Atenolol se absoarbe oral 50%. Este puțin liposolubil și suferă puțin transformare la primul pasaj hepatic; excreție renală; $T_{1/2}$, 6-8 ore; clearance diminuat la vârstnici.

Labetalol are absorbție orală 90%; biodisponibilitate 40%; $T_{1/2}$, 3-8 ore, uneori mai mare la vârstnici.

Metoprolol se absoarbe oral 85%; biodisponibilitate 50%; $T_{1/2}$, 3-7 ore.

Nadolol are absorbție orală 30%; excreție urinară 90%; $T_{1/2}$, 20-24 ore.

Oxprenolol se absoarbe oral 70-90%; biodisponibilitate 35-60%; $T_{1/2}$, 1-2 ore.

Pindolol are absorbție orală și biodisponibilitate peste 90%; $T_{1/2}$, 3-4 ore.

Bopindolol are absorbție orală, iar acțiunea durează 24 ore.

Timolol are absorbție orală peste 90%; nemetabolizat la primul pasaj hepatic; $T_{1/2}$, 4-5 ore.

29.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Efectele adverse ale beta-adrenoliticelor sunt (cele subliniate apar frecvent la vârstnici): astenie, hipotensiune arterială, bradicardie sinusală (uneori severă), bloc atrio-ventricular, hipoglicemie, decompensare cardiacă, bronhoconstricție (gravă la astmatici și la bolnavi cu bronhopneumopatii cronice; la bolnavi cu cord pulmonar, bronhoconstricția accentuează hipoxia, putându-se ajunge la tulburări cerebrale grave), accentuarea tranzitului digestiv (mai evidentă la persoane cu colon iritabil), tulburări ischemice periferice (mai frecvent la cei cu arterită, sindrom Raynaud), fenomene depresive, leucopenie, agranulocitoză, trombopenie, erupții cutanate, eczemă, leziuni psoriaziforme, creșterea trigliceridelor serice și scăderea HDL, senzație de frig la mâini și picioare, tulburări neuropsihice, incontinență urinară (labetalol).

29.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice

Hipertensiunea arterială, la bolnavi cu debit cardiac crescut, renină și catecolamine sanguine peste valorile normale, în cazuri cu hipertensiune asociată cu cardiopatie ischemică și/sau aritmii cardiace. Se asociază cu alte antihipertensive la bolnavi care nu răspund la monoterapie. Nu se asociază cu clonidina. Efectul beta-adrenoliticelor, în hipertensiunea arterială, se instalează lent, în 1-3 săptămâni.

Angina pectorală, toate formele clinice, în primul rând în angina de efort la hipertensivi.

Aritmii cardiace: fibrilație atrială și flutter atrial, care nu răspund la digitalice, beta-adrenoliticele se asociază cu acestea.

Efecte bune pot fi obținute cu beta-adrenolitice, în tremurături esențiale. Sunt necesare doze mici de propranolol (10 mg de 3-4 ori pe zi).

Beta-adrenoliticele sunt utile în tireotoxicoză și anxietate.

Dacă administrarea unui beta-adrenolitic are indicație expresă, dar bolnavul respectiv prezintă o insuficiență respiratorie cronică ușoară, se alege obligatoriu un beta-adrenolitic cardio-selectiv, care se poate asocia cu un beta₂-adrenomimetic (salbutamol, terbutalina).

Contrar așteptărilor, beta-adrenoliticele nu produc efecte favorabile, la vârstnici, în tahicardii, migrenă.



La persoanele având peste 70 ani nu se administrează beta-adrenolitice pentru prevenirea infarctului miocardic, după un infarct acut, întrucât există un risc crescut pentru efecte adverse.

La diabetici se preferă beta₁-adrenolitice selective, pentru a evita producerea stărilor hipoglicemice.

Administrarea beta-adrenoliticelor la vârstnici nu produce totdeauna efectele scontate. Uneori aceasta se datorește nerespectării indicațiilor terapeutice corecte.

După administrarea prelungită, beta-adrenoliticele nu se întrerup brusc, existând posibilitatea manifestării unei hiperactivități adrenergice, cu tahicardie, agravarea anginei pectorale și chiar deces subit.

Se recomandă evitarea preparatelor farmaceutice care conțin asocieri de beta-adrenolitice și diuretice în doze fixe, ele nepermițând reglarea individualizată a dozelor. De asemenea, se vor evita preparatele retard cu beta-adrenolitice.

Beta-adrenoliticele sunt contraindicate în insuficiența respiratorie cronică, insuficiența cardiacă, arteriopatii obliterante. Angina de repaus poate fi agravată.

b) Administrarea beta-adrenoliticelor.

În principiu, dozele inițiale ale beta-adrenoliticelor, la vârstnici, trebuie să fie mici, crescându-se lent, sub atenta observație a eficacității și efectelor adverse (astenie, dispnee, senzație de rece în extremități). Se va urmări frecvența cardiacă, care nu trebuie să scadă sub 45/minut, în repaus.

Dozele inițiale și respectiv dozele maxime, la vârstnici, sunt:

- alprenolol 25 mg de 2 ori pe zi și 200 mg de 2 ori pe zi;
- atenolol 25 mg de 2 ori pe zi și 100 mg o dată pe zi, doze mai mici în insuficiența renală;

- bopindolol 0,5-1 mg o dată pe zi;
- metoprolol 25 mg de 2 ori pe zi și 200 mg de 2 ori pe zi;
- oxprenolol 20 mg de 2 ori pe zi și 120 mg de 2 ori pe zi;
- pindolol 2,5 mg de 2 ori pe zi și 10 mg de 2 ori pe zi;
- propranolol 20 mg de 2 ori pe zi și 120 mg de 2 ori pe zi;
- sotalol 40 mg de 2 ori pe zi și 160 mg de 2 ori pe zi;
- timolol 5 mg de 2 ori pe zi și 10 mg de 2 ori pe zi.

c) Interacțiuni.

Efectele beta-adrenoliticelor sunt accentuate de cimetidină, hidralazină, ranitidină, blocați de calciu, disopiramide, diazoxid, prazosin. Asocierea beta-adrenolitice-clonidină-metidopa poate produce hipertensiune. Beta-adrenoliticele accentuează efectele insulinei, hipoglicemiantelor, antihipertensivelor, digitalicelor, curarizantelor, lidocainei, anestezicelor generale, teofilinei. Efectele beta-adrenoliticelor sunt scăzute de barbiturice, rifampicină, tutun, indometacin, simpatomimetice.

30. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ

30.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

30.1.1. Modificări datorate vârstei

Pielea vârstnicilor se usucă și își pierde elasticitatea. Îmbătrânirea macromoleculei de collagen se însoțește de scăderea collagenului solubil, creșterea fracțiunii insolubile și a legăturilor încrucișate (12). Se observă pierderea stabilității, modificarea capacității funcționale, scăderea turnover-ului molecular, până la dispariție, corespunzător unei inerții metabolice. Structura collagenului este modificată prin formarea de legături noi, multiple, cu reducerea spațiului dintre lanțurile polipeptidice. Scade capacitatea de hidratare și crește rezistența mecanică. Elastina se fragmentează.

Epidermul se subțiază și conține mai puțină melanină.

Refacerea celulelor pielii este mai lentă, rănilor se vindecă mai greu.

In vitro, lucrându-se pe fibroblaști din pielea umană, s-a constatat că valorile maxime ale dublării populației celulare sunt invers proporționale cu vârsta donatorilor.

Glandele epidermice scad ca număr și capacitate funcțională. Diminuă grăsimea subcelulară și scade circulația sângelui în piele. Capilarele devin fragile, favorizând purpura subcutanată senilă.

Prin fibroza arteriolocapilară se diminuează microcirculația sanguină și se reduce transportul și difuziunea metaboliților.

Albirea părului se datorește scăderii producerii de melanină de către foliculul pilos.

Rata creșterii unghiilor scade cu 40%.

30.1.2. Aspecte patologice

Spălarea repetată, frecvent cu săpun, este deseori greu suportată de pielea atrofică a vârstnicilor. Bătrânii obezi, care au și deficiențe de igienă, prezintă adesea intertrigo. Erupțiile buloase care apar pe pielea sănătoasă sunt adesea produse de medicamente (piritinol, captopril, penicilina G, ampicilina, izoniazida, rifampicina, fenilbutazona, penicilamina) (66).

30.2. FARMACODINAMIE

În clasificarea ATC, medicația dermatologică conține mai multe grupe.

- a) Antifungice pentru uz topic și sistemic
 - b) Emoliente și protectoare
 - c) Produse pentru tratamentul rănilor și ulcerelor (cicatrizante, enzime)
 - d) Antipruriginoase, inclusiv antihistaminice, anestezice etc
 - e) Antipsoriazice
 - f) Antibiotice și chimioterapice pentru uz dermatologic
 - g) Corticosteroizi
 - h) Antiseptice și dezinfectante
 - i) Alte produse dermatologice (antihidrotice, androgeni de uz topic etc.).
- Substanțele și preparatele respective nu prezintă particularități pentru vârstnici.

30.3. FARMACOTERAPIE

Iritațiile pielii, datorate spălării frecvente, sau unor factori mecanici, se tratează prin aplicarea unei creme sau pomezi simple, sau a unui emolient.

Antipruriginoasele curent recomandate la vârstnici, în cazul parazitozelor (purici, păduchi, acarieni) sunt lindan și malation.

Existența unui prurit la o persoană vârstnică poate sugera suferințe biliare, care necesită un tratament adecvat.

Intertrigo se tratează cu spălări frecvente, urmate de uscare atentă și aplicarea unei creme cu nistatin.

Zona zoster, în primele zile, se tratează cu aciclovir sau vidarabin. Tratamentul durerii din zona zoster acută se poate face cu carbamazepină 100-200 mg pe zi. Durerile postzosteriene, adesea refractare la tratament, pot fi calmate cu analgezice, fenotiazine, antidepresive.

Eczema și stările inflamatorii cutanate, care necesită aplicarea de corticosteroizi, vor fi tratate cu hidroclortizon sau betametazon, în concentrații minime active, aplicate cât mai scurt timp, cunoscând că substanțele favorizează atrofia cutanată.

31. MEDICAȚIA INCONTINENȚEI URINARE

31.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Incontinența urinară se manifestă la procente variate de vârstnici. La peste 65 de ani, 7% dintre bărbați și 12% dintre femei prezintă această tulburare; la 80 de ani procentele sunt apropiate, circa 21%.

Incontinența urinară la vârstnici poate fi produsă de cauze diverse (hipertrofie de prostată, tumoră vezicală, prolaps, fecalom, leziuni vasculare vertebrale, diabet cu degenerescența nervilor vegetativi, medicamente diuretice, sau care scad tonicitatea vezicală) (tabelul nr.34).

Incontinența urinară însoțește infecțiile urinare cronice. Atrofia mucoasei vaginale se poate asocia cu inflamația trigonului vezical, apărând polakiurie, disurie sau incontinență.

31.2. FARMACODINAMIE

O clasificare a medicamentelor utilizate în incontinența urinară se poate face după mecanismul de acțiune:

- a) Substanțe care scad tonicitatea vezicală. Sunt medicamente cu efecte anticolinergice (propanzelina, emopromium, exhibutinin, imipramina, flavoxat).
- b) Substanțe care cresc tonicitatea vezicală. Sunt parasimpatomimetice (betanecol, carbacol) și alfa-adrenolitice (fenoxibenzamina).
- c) Hormoni estrogeni.
- d) Alte medicamente.

31.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Propanzelina produce frecvent hiposalivație, constipație, tulburări de vedere, hipotensiune ortostatică. La bărbați cu hipertrofie de prostată produce retenție urinară.

Emepromium poate produce ulceratii esofagiene, care se evită luând comprimatele cu un volum suficient de apă, bolnavii păstrând poziția șezândă sau în picioare cel puțin 10-15 minute după ce au luat medicamentul. Cei care nu pot înghiți comprimatele le vor administra după desfacerea lor în apă.

Tabelul nr.34

Medicamente care pot produce sau agrava incontinența urinară (Millard, 1992)

Medicamente	Mecanism	Tip de incontinență
Alfa-adrenolitice Fenoxibenzamina Prazosin Labetalol Doxazosin	Relaxare sfincteriană	Stres
Stimulente ale vezicii urinare Colinomimetice Cafeina	Măresc excitabilitatea detrusorului	Imperioasă
Sedative Antihistaminice Antidepresive Antipsihotice Tranchilizante Hipnotice	Scade perceperea senzației vezicale	Imperioasă
Relaxante vezicale Anticolinergice Antidepresive Tricilice	Favorizează golirea incompletă	Supraplin
Diverse Alcool	Diminuă inhibiția centrală	Imperioasă/ enurezis
Diuretice de ansă	Cresc rata de umplere vezicală	Imperioasă
Litiu	Polidipsie	Imperioasă

Oxibutinin produce frecvent hiposalivație.

Flavoxat poate produce creșterea tensiunii intraoculare, tulburări gastro-intestinale, reacții alergice, cefalee, somnolență, amețeli, confuzie, leucopenie (rar).

Betanecol produce, la prostatici, retenție urinară acută.

Fenoxibenzamina, la vârstnici, produce hipotensiune ortostatică.

31.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice.

În principiu, tratamentul medicamentos al incontinenței urinare se face cu substanțe care scad tonicitatea vezicală, dacă există o hipertonie a vezicii, sau cu substanțe care cresc tonicitatea vezicală, la bolnavi cu atonie a acesteia.

Femeile cu vaginită atrofică și incontinență urinară beneficiază de estrogeni.

În cazul existenței unei piurii, disurii, polakiurii se efectuează examenul citobacteriologic și se face antibioterapie.

Farmacoterapia incontinenței este justificată în cazurile când există semne sigure de tulburări neurologice sau de atrofie vaginală. În demența senilă severă, investigațiile și tratamentul incontinenței urinare s-au dovedit inutile.

b) Anticolinergicele sunt indicate în incontinența urinară cu vezică hipertonică.

Propantelina este eficientă în doze de 15-45 mg de 3 ori pe zi, oral. Dozele și numărul prizelor sunt dependente de tipul de incontinență urinară.

Emepromium se administrează în doze de 0,20-0,40 g de 3 ori pe zi, oral.

Oxibutinin este anticolinergic, antispastic musculotrop, antihistaminic, anestezic local. Este activ în tratamentul de urgență și incontinență în boli neurologice cu afectarea vezicală, care răspund dificil la alte tratamente. Se administrează oral, 5 mg de 2-3 ori pe zi. Se poate asocia cu imipramina.

Flavoxat acționează relaxant pe mușchii netezi și prin efect slab anticolinergic. Se administrează în doză de 0,20 g de 3 ori pe zi, oral. Este util în tenesme vezicale postoperatorii. În incontinența nocturnă se administrează 0,20-0,50 g la culcare.

Imipramina, antidepressiv traciclic, are efecte anticolinergice intense, utile în terapeutică. Se administrează inițial 25 mg seara, oral și se crește doza în funcție de efecte și de toleranță până la 50-100 mg.

c) Parasimpatomimetice

Betanecol se administrează oral, 5 mg de 4 ori pe zi, pentru perioade scurte.

d) Alfa-adrenolitice

Fenoxibenzamina, în doze de 5-10 mg de 3 ori pe zi, oral; are efecte utile la bolnavi cu hipertrofie de prostată.

e) Estrogeni

Cel mai utilizat este etinilestradiol, administrat oral, în doze de 0,01-0,02 mg pe zi, timp de 6 săptămâni. Indicația principală este vaginita senilă, singură sau asociată cu incontinență urinară.

32. MEDICAȚIA HIPERTROFIEI BENIGNE DE PROSTATĂ

32.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

5-alfa-reductaza este o enzimă microzomală care transformă, în ficat și în țesuturile periferice, testosteronul într-un androgen mai activ, dihidrotestosteron (DHT), având nevoie de nicotinamidadenin-dinucleotida (NADPH), DHT este principalul androgen implicat în creșterea prostatei.

Hipertrofia benignă de prostată (HBP) este frecvent întâlnită la bărbați după 50 de ani. Se dezvoltă lent și se manifestă prin trei simptome principale: creșterea volumului prostatei, scăderea debitului urinar, tulburări de micțiune.

Diureza intensă la bărbații vârstnici, cu hipertrofie de prostată asimptomatică poate fi urmată de manifestări evidente ale suferinței și de retenție de urină.

32.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Printre medicamentele utilizate sunt de menționat:

- a) Inhibitorii 5-alfa-reductazei (finasterid);
- b) Alfa-adrenolitice (nicergolina, prazosin, doxazosin);
- c) Produse diverse (mepartricin, beta-sitosterina, extract de prostată, Radix Urtica, Cucurbita semen, extract de Sabal serrulata, extract de Serenoa repens, extract de Xantium spinosum etc.).

Finasterid, derivat de 4-aza-steroid, se absoarbe repede oral, biodisponibilitate 80%; pic plasmatic după 2 ore; biotransformare completă în ficat; excreție urinară (39%), ca metaboliți și prin fecale (57%); $T_{1/2}$, 6 ore până la 60 ani, 8 ore după 70 ani. Inhibă 5-alfa-reductaza, determinând diminuarea concentrațiilor serice și intraprostatice de dihidrotestosteron. Nu are afinitate pentru receptorii androgeni, nu are efecte estrogenice, antiestrogenice, progestative, antiprogestative. Inhibitorii 5-alfa-reductazei și antiandrogenii produc scăderea dimensiunilor prostatei, având efect comparabil cu castrarea (49).

Mepartricin, administrată oral formează legături ireversibile cu fracțiunile sterolice

intestinale, determinând indirect scăderea depunerii de colesterol în țesutul glandular al prostatei, depunere considerată un factor favorizant al adenomului.

32.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Finasterid poate produce diminuarea libidoului, impotență, scăderea volumului ejaculator. Substanța face mai puțin exact testul de depistare a cancerului de prostată prin măsurarea concentrațiilor serice ale antigenului specific al prostatei (PSA).

32.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice.

Înainte de a se începe tratamentul medicamentos trebuie pus un diagnostic corect, excluzând alte cauze care pot produce simptome similare cu HBP (infecții, cancer prostatic, stricturi, vezică hipotonă, tulburări neurologice).

Tratamentul medicamentos poate avea o oarecare utilitate la începutul evoluției HPB. Pe măsura trecerii timpului eficacitatea se reduce treptat, până la dispariție.

b) Finasterid se administrează oral, 1-5 mg pe zi, într-o priză. Diminuarea volumului prostatei se observă după 3 luni, debitul urinar maxim se realizează după 4 luni, tulburările de micțiune sunt modificate semnificativ după 7 luni de tratament. Efectele favorabile se mențin cel puțin 2 ani.

c) Alfa-adrenoliticele sunt eficiente în adenomul de prostată, acționând asupra receptorilor alfa-adrenergici de la nivelul uretrei. Sunt mai active la începutul evoluției, contribuind la întârzierea retracției vezicale. Efectul advers cel mai frecvent este hipotensiunea arterială. Se folosesc nicergolina, prazosin, terazosin, doxazosin, administrate într-o priză zilnică, seara. Ele diminuează sau suprimă simptomele iritative (polakiurie, nicturie) (32).

d) Meparticina se administrează oral, la mese, 50000 u.i. de 3 ori pe zi, una sau mai multe luni. Relativ repede după începutul administrării se înregistrează ameliorarea polakiuriei, nicturiei, tenesmelor, reziduului vezical.

e) Produsele vegetale au efecte modeste și de scurtă durată.

33. CORTICOSTEROIZI

33.1. FARMACODINAMIE

Clasificarea glucocorticosteroizilor sistemici

a) Substanțe naturale (cortizon, hidroclortizon).

b) Substanțe de sinteză:

- Delta-derivați (prednison, prednisolon);
- Derivați fluorurați (triamcinolon, betametazon, dexametazon);
- Derivați clorurați (beclometazon);
- Derivați metilați (metilprednisolon).

După durata de acțiune glucocorticoizii pot fi grupați astfel:

a) Cu durată scurtă (sub 12 ore) (hidroclortizon, cortizon);

b) Cu durată medie (12-36 ore) (prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon).

c) Cu durată lungă (peste 48 ore) (dexametazon, betametazon).

Efectele metabolice ale corticosteroizilor se manifestă asupra metabolismului glucidic (hiperglicemie, glicozurie, scăderea toleranței la glucoză), protidic (acțiune antianabolică și defavorizare a catabolismului proteic, creșterea excreției de azot, sulf, fosfor, creșterea excreției urinare a acidului uric), lipidic (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie), hidroelectrolitic (retenția sodiului și apei, hipokaliemie, favorizarea eliminării calciului). Corticosteroizii stimulează sistemul nervos central, produc diminuarea capacității de lucru a mușchilor striati, stimularea secreției gastrice și a apetitului, potențarea efectului presor al catecolaminelor, limfopenie, eozinopenie, leucocitoză polimorfonucleară, stimularea eritropoiezei. Corticosteroizii diminuează reactivitatea țesutului conjunctiv, au acțiune antialergică, antiinflamatoare.

33.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Vârșnicii sunt mai susceptibili pentru efectele adverse ale corticosteroizilor, care sunt mai frecvente și mai grave, unele fiind ireversibile.

Dependenți direct de mărimea dozelor și durata administrării, corticosteroizii produc fenomene de hipercorticism (fenomenele subliniate sunt mai frecvente și mai grave la

vârstnici): tulburări electrolitice, scăderea toleranței la glucoză și diabet cortizonic, scădere ponderală, osteoporoză cu tasarea vertebrelor și favorizarea fracturilor spontane, fragilitate capilară, subțierea pielii, hirsutism, miopatie, adinamie, întârzierea vindecării plăgilor, agravarea insuficienței cardiace, edeme, hipertensiune arterială, creștere ponderală, insomnie, euforie, iritabilitate, anxietate sau deprimare, modificări de personalitate, până la psihoze de tip maniacal, diminuarea rezistenței față de infecții cu favorizarea evoluției unor infecții latente, inclusiv tuberculoza, sau diseminarea celor localizate, până la septicemie, fără febră sau leucocitoză, apariția sau redeschiderea ulcerelor gastro-duodenale, ruperea varicelor esofagiene la cirofici, hipercoagulabilitate sanguină.

O situație deosebită prezintă osteoporoză, la care incidența și gravitatea sunt direct proporționale cu dozele și durata administrării. Această osteoporoză este puțin influențată de administrarea sărurilor de calciu și de vitamina D. Un oarecare beneficiu se poate obține prin practicarea unor exerciții fizice.

Tendința organismului vârstnicilor de a reacționa slab la unii stimuli patogeni este accentuată de corticosteroizi, care pot masca numeroase tablouri clinice, făcând dificilă sau imposibilă stabilirea corectă și la timp a unor diagnostice.

Corticosteroizii administrați în sacul conjunctival pot determina apariția glaucomului.

33.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Considerații generale.

Trebuie subliniat că glucocorticoizii nu vindecă nici o boală. Ei reprezintă o medicație simptomatic-patogenică dintre cele mai active și mai eficace, ale căror efecte se manifestă numai atât timp cât sunt administrați. Dacă în tratamentul unor suferințe acute, episodice pot fi utilizați cu mai puține temeri, în terapia de lungă durată, trebuie recomandați numai după ce s-au încercat, fără rezultat, alte metode cunoscute.

În principiu, cunoscând potențialul lor advers, trebuie administrați, la vârstnici, numai dacă nu există alte soluții, folosindu-se doze minime eficace, pentru perioade cât mai scurte.

b) Indicațiile terapeutice. Sunt cele întâlnite la toate vârstele:

- tratament de scurtă durată (circa 2 săptămâni), cu doze mari (prednison sau prednisolon 40-60 mg pe zi); se administrează în infecții severe, șoc septic, manifestări alergice acute;

- tratament de lungă durată (până la un an), cu doze medii (7,7-10 mg prednison sau prednisolon pe zi); este frecvent recomandat în boli ale țesutului conjunctiv, anemie hemolitică autoimună, pemfigus, astm bronșic, hemopatii maligne, boli autoimune, boala Addison;

- tratament de lungă durată, cu doze mici (2,5-7,5 mg pe zi de prednison sau prednisolon).

În toate cazurile oprirea tratamentului trebuie să se facă cu scăderea treptată a dozelor.

Dacă tratamentul a fost de lungă durată poate fi utilă asocierea acidului ascorbic (200 mg pe zi) și a ACTH-ului (o săptămână).

c) Dozele

În stabilirea dozelor trebuie să se țină seamă că secreția fiziologică zilnică este de 25 mg hidroclortizon. Această cantitate este echivalentă cu: prednison și prednisolon 5 mg; metilprednisolon și triamcinolon 4 mg; dexametazon 0,75 mg. În principiu, dozele care depășesc echivalentul fiziologic duc la diminuarea sau suprimarea funcțiilor corticosuprarenale. Doze mici, timp prelungit și doze mari, timp scurt (4-5 zile), produc rare efecte adverse. Doze mai mari decât echivalentul a 50 mg hidroclortizon produc frecvent efecte adverse. La doze care depășesc de 3-4 ori secreția zilnică fiziologică de hidroclortizon sau echivalentele acestuia, apar fenomene de hipercorticism la 50-60% din cei tratați.

34. MEDICAMENTE TIROIDIENE

34.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

34.1.1. Modificări datorate vârstei

La vârstnici sănătoși, dacă interrelațiile hipotalamo-hipofizo-tiroidiene nu sunt afectate, nu este modificat nivelul sanguin al TSH și T_4 , dar T_3 este scăzut cu 25-40%. Biotransformarea hormonilor tiroidieni scade cu vârsta.

34.1.2. Aspecte patologice

Hipotiroidia se întâlnește la 2-6% din populația având peste 70 ani, adesea cu simptome atipice, banale, greu de diagnosticat, atribuite frecvent vârstei și evoluând insidios, mai mulți ani (72).

34.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Levotiroxina sodică este tiroxina levogiră, T_4 , cu absorbție digestivă 80%, mai bună decât levotiroxina acid (65%). Biotransformată în ficat, o parte trecând în T_3 ; eliminare prin bilă și fecale. $T_{1/2}$, 6-11 zile. După administrare orală latența este de 12-14 ore, efectul maxim apare după 9-10 zile și acțiunea durează 2-3 săptămâni.

Liotironina, T_3 , este absorbită digestiv 95%; $T_{1/2}$, 1-3 zile. Latența este de câteva ore, acțiunea maximă se manifestă după 2-3 zile, și efectul durează 1-2 săptămâni. Dozele echiactive T_3/T_4 sunt $20\mu\text{g}/100\mu\text{g}$.

34.3. FARMACOTOXICOLOGIE

La doze mari, hormonii tiroidieni produc fenomene de hipertiroidie cu neliniște, hiperexcitabilitate, insomnie, tremurături, amețeli, valuri de căldură, tahicardie, palpitații, crize de angină pectorală, dispnee, astenie, diaree, scădere ponderală, transpirații.

34.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Indicații terapeutice.

Administrarea hormonilor tiroidieni, T_3 și T_4 , se recomandă în următoarele situații:

- ca terapie de substituție, în hipotiroidie, care răspunde bine la tratament;
- în stări posttiroidectomie;
- asociați cu antitiroidiene la bolnavi cu hipertiroidie.

Se recomandă atenționarea bolnavilor pentru a continua tratamentul și după ameliorarea clinică, în caz contrar existând riscul reînălării hipotiroidiei.

b) Levotiroxina este medicamentul de elecție pentru tratamentul de substituție. Doza inițială este de $25 \mu\text{g}$, care se crește la intervale de 2-3 săptămâni cu $25 \mu\text{g}$, până la normalizarea metabolismului sau a stării clinice, fără apariția efectelor adverse. Se evită doze mai mari inițial și creșterea mai rapidă a dozelor, mai ales la vârstnici, pentru a nu declanșa crize de angină pectorală sau insuficiență cardiacă. La cardiaci și la cei cu hipotiroidism sever doza inițială va fi $12,5 \mu\text{g}$, iar creșterea se va face mai lent.

c) Liotironina este un medicament de alternativă, fiind preferată când se urmărește o latență mai mică, o întrerupere a administrării de durată mai scurtă, sau la hipotiroidieni cu cardiopatie ischemică, eventualele crize de angor fiind mai ușor de tratat.

Liotironina este prescrisă și în cazurile când este necesară asocierea medicației antitiroidiene cu hormoni tiroidieni.

Administrarea concomitentă a tiroxinei și liotironinei nu este agreată de toți specialiștii.

35. ANTITIROIDIENE

35.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Hipertiroidismul, la vârstnici, are o incidență de 2,5-7 ori mai mare decât proporția vârstnicilor în populație, cu predominarea adenomului tiroidian cu noduli mici, a tiromegaliei polimacronodulare, a formei iod-Basedow și a hipertiroidismului de tip paraneoplazic (56). Printre simptome, se înregistrează mai frecvent decât la adulți, nervozitate, dispnee de efort, constipație, miopatie. Unii vârstnici cu hipertiroidie prezintă numai suferințe cardiace (diverse aritmii, inclusiv fibrilație atrială). Adesea acestea nu sunt influențate favorabil de digitalice.

Hipertiroidia vârstnicilor nu se manifestă clinic evident în toate cazurile, existând dificultăți în stabilirea diagnosticului.

35.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Tratamentul medicamentos al hipertiroidiilor folosește patru categorii de substanțe, grupate după mecanismul de acțiune.

a) Antitiroidiene propriu-zise, care împiedică oxidarea iodului captat de celulele foliculilor tiroidieni și sinteza hormonilor tiroidieni (metil și propiltiouracil, carbimazol, tiamazol - un metabolit al carbimazolului).

b) Inhibitoare ale captării și fixării iodului în tiroidă (iod, perclorat de potasiu, clorpromazină).

c) Antitiroxiniene, care antagonizează efectele hormonilor tiroidieni circulanți (reserpina, propranolol).

d) Substanțe care produc iradierea locală a tiroidei (iodul radioactiv).

Antitiroidienele propriu-zise se absorb bine din tubul digestiv (70-80%), sunt biotransformate parțial în ficat și eliminate renal, 40-50% în primele 24 de ore, aproape total în 48 ore.

Iodul se absoarbe bine din tubul digestiv, este captat de tiroidă prin intervenția unui mecanism de transport activ, stimulat de TSH.

Iodul radioactiv (radioiod) este folosit sub formă de iodură de sodiu. După administrare orală se absoarbe bine și urmează aceeași evoluție ca izotopul stabil. Se concentrează în

glanda tiroidă. Emite radiații beta și gama. Radiațiile beta au putere mică de pătrundere, acționând local și producând efecte inhibitoare tiroidiene, utile în hipertiroidism și împiedică diviziunea celulară, cu acțiune favorabilă în cancerul tiroidian. Cele gama au penetrabilitate mai mare, permițând evidențierea capacității de iodocaptare a tiroidei (în scop diagnostic).

35.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Antitirodiennele propriu-zise, administrate în doze mari, prelungite, produc fenomene de hipotiroidie, până la mixedem. Uneori hipotiroidia este ireversibilă. Substanțele produc hipertrofia tiroidei (sunt substanțe "gușogene"), accentuarea exoftalmiei, reacții alergice cutanate, cefalee, febră, mialgii, artralгии, grețuri, vomă, diaree, hepatită, leucopenie (3%), agranulocitoză (0,1-0,5%).

Iodul poate produce hipotiroidie, fenomene alergice, dispeptice.

Percloratul de potasiu produce grețuri, vomă, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică.

Radioiodul poate produce hipotiroidie, care se manifestă uneori după luni sau ani de la administrare, apare la 20-30% din cei tratați și poate fi ireversibilă. Substanța poate produce fenomene clinice ale bolii de iradiere, cancer tiroidian, leucemii.

35.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Antitirodiennele propriu-zise sunt eficiente la mulți bolnavi vârstnici cu hipertiroidie. Este important a administra doza optimă la fiecare bolnav, pentru a evita, atât ineficacitatea dozelor prea mici, cât și efectele adverse ale dozelor prea mari, îndeosebi hipotiroidia.

Se folosesc carbimazol, tiamazol (metimazol), propiltiouracil. Dozele inițiale zilnice, în funcție de greutatea corporală și intensitatea tulburărilor, sunt respectiv 15-40 mg, 15-40 mg, 250-500 mg, în prize la 8 ore, care trebuie administrate până la ameliorarea clinică (1-3 luni). Dozele de întreținere zilnice sunt respectiv 5-15 mg, 5-15 mg, 50-150 mg.

b) Iodul, în doze potrivite, determină diminuarea fenomenelor de tireotoxicoză și a volumului tiroidei. Acțiunea atinge intensitatea maximă după 7-10 zile și este evidentă 2-3 săptămâni, după care începe să scadă, chiar dacă se continuă administrarea. Are efecte utile pentru tratamente de scurtă durată, în perioada de pregătire în vederea tiroidectomiei. Se administrează iodura de potasiu, 30 mg de 3 ori pe zi sau soluția Lugol (5% iod, 10% iodură de potasiu în apă), 0,2-0,75 ml de 3 ori pe zi.

c) Radioiodul este tratamentul de elecție al hipertiroidei la vârstnici. OMS (62) recomandă următoarea schemă:

- administrarea unei doze de iod radioactiv (doza uzuală 4-5 ml);
- după 4 zile se începe tratamentul antitiroidian;
- după o lună se adaugă liotironina;

- după 6 luni se opresc antitirodiennele și liotironina și se urmărește bolnavul pentru a depista, fie apariția hipotirodicii, fie revenirea tireotxicozei;

- dacă reapare tireotxicoza se administrează o nouă doză de iod radioactiv.

d) Percloratul de potasiu este antitiroidian de rezervă, pentru cazurile la care sunt contraindicate antitirodiennele propriu-zise; doza inițială 600-800 mg/zi; doza de întreținere 200-300 mg/zi.

e) Propranololul se administrează când tulburările funcționale, îndeosebi cardiace, sunt intense și este necesară ameliorarea rapidă. Dozele sunt de 40-200 mg de 3-4 ori pe zi. Se poate asocia cu antitirodienne, la începutul administrării acestora, propranololul fiind întrerupt când se instalează efectele favorabile ale primelor.

36. ANTIBIOTICE (AB) ȘI CHIMIOTERAPICE (CT) DE UZ SISTEMIC

36.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Diminuarea capacității de apărare a organismului vârstnicilor determină o creștere a frecvenței infecțiilor și tumorilor maligne. La aceasta se adaugă alți factori. Infecțiile pulmonare sunt favorizate de scăderea clearance-ului muco-ciliar, accentuată la fumători. Infecțiile urinare sunt mai dese din cauza retenției și a eventualelor cateterizări.

Vârstnicii fac mai frecvent decât alte grupe de populație infecții respiratorii (inclusiv pneumonie, tuberculoză), virale (zona zoster, gripă), digestive, septicemii cu bacili gramnegativi sau anaerobi, micoze. În general, infecțiile sunt mai grave la bătrâni și prezintă complicații frecvente. Manifestările sunt adesea atenuate sau atipice, determinând un diagnostic tardiv și repercusiuni negative asupra stării generale. Infecțiile produc ușor dezechilibre ale homeostaziei.

Bătrânețea oferă un teren propice pentru suprainfecții, care agravează prognosticul bolii inițiale și complică tratamentul.

Suprainfecțiile sunt favorizate, la vârstnici, de mai mulți factori: tulburări anatomice (ulcere cutanate, leziuni bronhice, obstacol litiazic); influențe terapeutice negative (cateter, sondă, traheotomie, antibioterapie, determinând rezistența germenilor); tumori maligne (cu deprimare imunologică directă și prin terapia antitumorală).

36.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

La vârstnici pot fi administrate toate antibioticele cunoscute.

Clasificare

A. ANTIBIOTICE

a) Beta-lactamine:

I. Peniciline:

- substanțe naturale: injectabile (benzilpenicilina sodică sau potasică, procainbenzilpenicilina); orale (fenoximetilpenicilina);
- substanțe de semisinteză: rezistente la penicilinază (oxacilina, cloxacilina, nafcilina);

cu "spectru larg" (ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, carindacilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina).

II. Cefalosporine:

- injectabile: prima generație (cefalotina, cefalozina, cefaloridina, cefapirina); a doua generație (cefamandol, cefotiam, cefuroxim); a treia generație (cefoperazon, ceftriaxon, cefotaxim, ceftazidim, cefsulodin); cefamicine (cefotetan); oxacefalosporine (latamoxef);
- orale (cefalexina, cefaclor, cefradina, cefradoxina, cefadroxil).

III. Peneme (tienamicina, imipenem, acid clavulanic).

IV. Penicilinat sulfone (sulbactam).

V. Monobactame (aztreonam).

b) Antibiotice cu spectru de tip penicilinic:

I. Macrolide (eritromicina, spiramicina, troleandomicina, rosaramicina, roxitromicina, josamicina).

II. Lincosamide (lincomicina, clindamicina).

III. Sinergistine (pristinamicina).

c) Aminoglucozide (streptomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, frameticina, paromomicina, spectinomicina, amikacina, netilmicina, dibekacina, propikacina, neomicina).

d) Antibiotice cu spectru larg:

I. Tetraciline (tetraciclina, metaciclina, minociclina, doxicilina).

II. Amfenicoli (cloramfenicol, tiamfenicol).

e) Rifamicine (rifampicina).

f) Polipeptide (polimixina B, colistin, bacitracina, gramicidina, tirotricina, capreomicina, viomicina).

g) Structuri diverse (novobiocina, acid fusidic, vancomicina, ristocetina, puromicina).

B. CHIMIOTERAPICE

a) Chinolone:

I. Prima generație (acid nalidixic, acid oxolinic, cinoxacina, roxosacina).

II. A doua generație (norfloxacină, pefloxacină, enoxacină, ofloxacină, ciprofloxacină).

b) Sulfamide:

I. Sistemice, cu acțiune de scurtă durată (sulfafurazol, sulfadiazina, sulfatiazol).

II. Sistemice, cu acțiune de durată intermediară (sulfametoxazol).

III. Sistemice, cu acțiune de lungă durată (sulfametoxidiazina).

IV. Intestinale (salazosulfapiridina).

c) Diaminopirimidine (trimetoprim).

d) Derivați de nitrofuran (nitrofurantoină, furazolidonă).

e) Derivați de chinolină (clorchinaldol, cliochinol).

f) Derivați de imidazol (metronidazol, tinidazol, ornidazol).

g) Derivați de formaldehidă (metenamina).

h) Alte structuri (acid mandelic, terizidonă, dapsonă, mesalazina).

Absorbția și difuziunea AB și CT sunt indicate în tabelul nr.35.

Tabelul nr.35

Absorbția și difuziunea AB și CT

Substanțe	1	Nivel După admin. orală		Nivel După admin. parenterală	Difuziune în tesuturi	Nivel în l.c.r.	Lichid pleural	Lichid perito- neal	Concentrare sub formă activă	
		2	3						Bilă	Urină
Benzilpenicilină	-	+++	+++	++	++	+	++	++	++	+++
Fenoximetilpenicilină	++	-	-	++	++	±	++	++	+	++
Meticilină	-	++	+++	++	++	+	++	++	++	++
Oxacilină	++	+++	+++	++	++	+	++	++	++	++
Ampicilină	++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	+++
Carbenicilină (inadanil)	++	+++	+++	++	++	+	++	++	++	++
Cefalotină	++	+++	+++	++	++	+	++	++	++	+++
Eritromicină	+++	+++	+++	++	++	±	++	++	++	+++
Novobiocină	++	+++	+++	++	++	0	++	++	++	++
Sreptomycină	0	+++	+++	++	++	±	++	++	++	++
Kanamycină	0	+++	+++	±	±	±	±	±	±	++
Gentamicină	0	+++	+++	±	±	0	±	±	±	++
Polimixină B	0	+++	+++	±	±	0	±	±	±	++
Colistină	0	+++	+++	±	±	±	±	±	±	++
Tetracilină	++	+++	+++	++	++	±	++	++	++	++
Cloramfenicol	+++	+++	+++	++	++	+	++	++	±	+
Lincomicină				++	++	±	++	++	++	++
Acid nalidixic				0	0	0	0	0	+	++
Nitrofurantoină	++	-	-	0	0	-	0	0	+	++
Furazolidonă	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamide clasice	++	-	-	++	++	++	++	++	+	++
Sulfamide retard	+	-	-	++	++	++	++	++	+	++
Cotrimoxazol	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+	+++
Rifampicină	++	+++	+++	++	++	+	++	++	++	++

36.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Efectele adverse ale AB și CT, la vârstnici, nu diferă calitativ de cele manifestate la alte grupe de vârstă. Incidența unor efecte adverse poate fi mai mare, determinată de diferite insuficiențe funcționale, caracteristice bătrâneții sau consecințe ale suferințelor acumulate în cursul vieții. În această categorie intră, îndeosebi, aminoglucozidele, care se elimină renal, fără a fi biotransformate și având și o toxicitate renală evidentă.

Cele mai frecvente efecte adverse ale antibioticelor sunt tulburările digestive, având o incidență globală de 5-10% (40). Colita mucomembranoasă este determinată de *Clostridium difficile*, care apare și la 25% din cazurile de diaree banală. La vârstnici, aceste efecte adverse sunt favorizate de polipatologie și denutriție. Medicamentele care încetinesc tranzitul intestinal (adsorbantele) pot agrava evoluția. Tratamentul constă în oprirea antibioticului incriminat și administrarea de vancomicină, eventual asociată cu rășină schimbătoare de ioni.

Efectele adverse ale AB și CT sunt prezentate sintetic în tabelul nr.36.

Penicilinele produc, cu cea mai mare incidență, alergii, mai puțin efecte adverse digestive și neurotoxice și rar sanguine și renale.

Cefalosporinele produc efecte adverse alergice, mai puțin frecvente ca penicilinele, digestive și renale (mai ales cefaloridina, cefalotina, cefazolina). Toate cefalosporinele sunt potențial nefrotoxice în asociere cu aminoglucozide și/sau diuretice. Există alergie încrucișată cu penicilinele și între cefalosporine. Au efecte de tip disulfiram la asocierea cu alcoolul.

Macrolidele produc efecte adverse digestive și hepatice, alergii.

Aminoglucozidele produc oto- și nefrotoxicitate. Riscul de nefrotoxicitate este minim în tratamente de scurtă durată, cu doze medii, la subiecți cu funcțiile renale normale. Riscul crește în cazuri cu funcții renale diminuate, chiar dacă această diminuare este trecătoare (vârstnici insuficient hidratați, bolnavi cu tulburări hemodinamice, șoc infecțios). Riscul este mai mare la asocierea cu cefalosporine și diuretice. Au ototoxicitate vestibulară (amețeli) și cohleară (diminuarea acuității auditive). Riscul este mai mare la persoane care repetă un tratament cu aminoizide, chiar la distanță. Tulburările infraclinice sunt reversibile, cele cu manifestări clinice evidente sunt adesea definitive.

Aminoglucozidele produc mai rar alergii.

Tetracilinele produc efecte adverse digestive (anorexie, grețuri, vome, diaree, colici abdominale, arsuri la defecație, enterită stafilococică, pancreatită), tulburări ale mucoaselor (stomatită, glosită, vaginită), fenomene toxice hepatice, renale (albuminurie, glicozurie, acidoză), sensibilizare cu febră și erupții cutanate, hiperuricemie.

Amfenicolii produc efecte adverse digestive, la nivelul mucoaselor și sanguine (leucopenie, aplazie medulară, idiosincrazică, apare după 1-2 săptămâni de tratament sau după luni - ani, este ireversibilă și netratabilă și anemie aplastică reversibilă, care dispare la circa 2 săptămâni după oprirea administrării). Efectele adverse hematologice apar mai ales după administrare prelungită și repetată.

Tabelul nr.36

Efectele adverse ale AB și CT (și controalele necesare)

Substanțele	Alergice (teste cutanate)	Digestive (control scaune)	Sanguine (hemoleu- cograma)	Renale (analiza urinii)	Hepatice (teste enzimatic)	Neurotoxice (audiometrie, sensibilitate)
Peniciline (naturale, semisintetice)	+++	+	±	±		+
Cefalosporine	++	+		±		
Streptomicina	++	+	+	+		++
Kanamicina	+	±		+		++
Amikacina	+			+		++
Gentamicina	+	±		+		++
Tobramicina	+			+		++
Polimixina	+	±		+		++
Tetraciclina	+	+++	±	+	+	
Cloramfenicol	+	++	++			+
Eritromicina	+	++			++	
Lincomicina	+	++	+		±	
Nitrofurani	++	+++	++		+	++
Sulfamide	+++	++	++	++	+	+
Co-trimoxazol	++	+++	++	+	+	
Ac. nalidixic	+	++	+		+	++
Rifampicina	+	+	+		++	
Vancomicina	++			+		+

+++ peste 5%; ++ între 1-5%; + sub 1%; ± posibil

Tiamfenicolul nu produce aplazie medulară ireversibilă, ci numai anemie reversibilă.

Rifampicina produce mai ales efecte adverse hepatice (toxicitate crescută la asocierea cu izoniazidă), apoi digestive, sanguine, renale, alergice.

Polipeptidele, după administrare injectabilă, produc efecte adverse asemănătoare cu aminoglucozidele. Calca orală poate determina grețuri, vomă, diaree.

Chinolonele produc efecte adverse la mai puțin de 10% din bolnavi, mai reduse și mai puțin grave decât sulfamidele. Se produc: gastralgii, anorexie, grețuri, vărsături, diaree, alergii, cefalee, trombopenie, agitație, tulburări ale somnului, amețeli, rareori halucinații și convulsii (la vârstnici care primesc doze mari, au insuficiență renală sau ingeră concomitent teofilină, cafeină). Fluorochinolonele pot produce eritem, până la arsuri de gradul doi prin expunere la lumina solară. Tratamentul prelungit cu doze mari poate determina dureri articulare și musculare, care dispar după diminuarea dozelor sau oprirea administrării.

Sulfamidele produc frecvent efecte adverse. Sulfamidele retard și cele intestinale sunt mai bine suportate. Incidența efectelor adverse crește la doze mari și administrare prelungită. Dintre efectele adverse apar: astenie, amețeli, cefalee, nevrite, grețuri, inapetență, vărsături, methemoglobinemie, anemie hemolitică, leucopenie, alergii.

Derivații de nitrofuran determină fenomene dispeptice, polinevrite, ataxie, anemie hemolitică, alergii.

Derivații de chinolină produc fenomene dispeptice, neuropatie miooptică subacută (SMON).

Metenamina determină iritarea mucoasei digestive, a căilor urinare (cistită, albuminurie, hematurie).

36.4. FARMACOTERAPIE

Terapia cu AB și CT, la vârstnici, are aceleași principii și reguli ca la alte vârste.

Alegerea medicamentului (medicamentelor) se face pe baza:

- tabloului clinic;
- datelor din literatură privind frecvența localizării infecțiilor produse de diferiți agenți patogeni (tabelul nr.37);
- cunoștințelor privind sensibilitatea la AB și CT a agenților patogeni;
- datelor furnizate de încercarea de identificare a agentului patogen, de colorarea gram efectuată pe spută, urină, exsudat din plăgi, l.c.r., de antibiogramă.

Medicamentele AB și CT sunt de primă alegere (de elecție) și de alternativă (de înlocuire), în funcție de eficacitatea și utilitatea lor, în infecții cu diferiți agenți patogeni (tabelul nr.38) sau în infecții cu localizări diferite (tabelul nr.39).

Tabelul nr.37

Agenti patogeni, localizări preferențiale, complicații caracteristice
(I - antibiograma este obligatorie; II - antibiograma este utilă)

Agentul patogen	Localizare, complicații
COCI GRAMPOZITIVI	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , grupe A, C, G	Angine, scarlatină, erizipel, flegmon, otită, septicemie, sinuzită, bronhopneumonie.
<i>Streptococcus viridans</i> (I)	Endocardită subacută, sinuzită, septicemie.
<i>Streptococcus fecalis</i> (I)	Endocardită subacută, infecții biliare, urinare, peritonită, septicemie.
<i>Streptococcus anaerobius</i> (I)	Infecții urogenitale, apendicită, septicemie, gangrenă pulmonară.
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, meningită, sinuzită, otită, bronșite, septicemie.
<i>Staphylococcus aureus</i> (I)	Infecții cutanate, furuncul, osteomielită, pneumonie, mastită, meningită, enterocolită post-AB, abcese metastatice.
COCI GRAMNEGATIVI	
<i>Neisseria meningitidis</i> (II)	Faringită, laringotraheobronșită, meningită, otită, sinuzită, artrită, conjunctivită, septicemie.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (II)	Uretrită, prostatită, epididimită, vulvo-vaginită, endocardită, salpingită, septicemie.
BACILI GRAMPOZITIVI	
<i>Bacillus anthracis</i>	Cărbune cutanat, digestiv.
<i>Bacillus perfringens</i> (II)	Gangrenă gazoasă, septicemie.
<i>Clostridium, tetani</i> (II)	Tetanos.
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Angină difterică, toxemie, miocardită, polinevrite
BACILI GRAMNEGATIVI	
<i>Salmonella typhi</i> (I)	Febra tifoidă, paratifoide.
Alte salmonelle	Toxiinfecții alimentare.
<i>Shigella dysenteriae</i> (I)	Dizenteria bacteriană.
<i>Escherichia coli</i> (I)	Infecții urinare, biliare, intestinale, septicemii.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (I)	Pneumonie, colangită, infecții cutanate, urinare, septicemii.
<i>Enterobacter (Aerobacter)</i> (I)	Infecții urinare, septicemii.
<i>Serratia</i> (I)	Infecții urinare, meningită, septicemii.
<i>Proteus mirabilis</i> (I)	Colangită, infecții urinare, cutanate, septicemii.

Tabelul nr.37

<i>Proteus vulgaris</i> , <i>rettgerii</i> , <i>morganii</i> (I)	Colangită, infecții urinare, cutanate.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (I)	Infecții urinare, cutanate, arsuri, otită, bronșită cr., fistule, colangită, septicemii.
<i>Vibrio cholerae</i>	Holeră.
<i>Haemophilus influenzae</i> (II)	Infecții mixte ale pneumoniilor virale, bronșită, meningită.
<i>H. (Bordetella) pertussis</i>	Tuse convulsivă.
<i>Brucella</i> (II)	Bruceloză.
<i>Bacteroides</i> (I)	Infecții respiratorii, digestive.
<i>Fusobacterium fusiforme</i>	Angina Vincent (asociată cu <i>Borrelia</i>), infecții dentare mixte, abces amigdalian, abces pulmonar, septicemii.
<i>Campylobacter</i>	Infecții digestive.
ACTINOMICETE	
<i>Actinomyces israelii</i> (II)	Actinomicoză.
<i>Nocardia</i> (II)	Nocardioză.
CHLAMIDII	
<i>Miyagawanella psittaci</i>	Psitacoză, ornitoză.
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Conjunctivită, trahom, uretrită, cervicită, salpingită.
MYCOPLASME	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonia atipică primară.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretrită, prostatită.
SPIROCHETE	
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilis.
<i>Borrelia recurrentis</i>	Febra recurentă.
<i>Leptospira</i>	Leptospiroze, icter, nefrită interstițială, meningită

Tabelul nr.38

Indicațiile AB - CT în funcție de agenții patogeni.

(Katzung, 1987)

Agentul patogen	Medicament (e) de primă alegere	Medicament (e) de alternativă
COCI GRAMPOZITIVI		
(aerobi)		
<i>Streptococcus hemolitic</i> , grupe A, B, C, G	Penicilina	Eritromicina, cefalosporine
<i>Streptococcus viridans</i>	Penicilina (+ aminoglucozide)	Cefalosporine, vancomicina
<i>Streptococcus faecalis</i>	Ampicilina sau penicilină + aminoglucozide	Vancomicină (+ aminoglucozide)
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	Penicilină	Eritromicină, cefalosporine
<i>Staphylococcus neproducător de penicilinază</i>	Penicilina	Cefalosporine, vancomicină
<i>Staphylococcus producător de penicilinază</i>	Peniciline rezistente la penicilinază	Vancomicină, cefalosporine
<i>Staphylococcus rezistent la meticilină</i>	Vancomicina	Cotrimoxazol (+ rifampicina)
COCI GRAMNEGATIVI		
(aerobi)		
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina	Cloramfenicol, cefuroxim
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilina, ampicilina, tetraciclina	Spectinomicina, cefoxitin, ceftriaxon

Tabelul nr.38

BACILI GRAMPOZITIVI (aerobi) <i>Bacillus sp.</i> (de exemplu <i>antracis</i>)	Penicilina	Eritromicina
Nocardia	Sulfamide	Minociclină, cotrimoxazol
BACILI GRAMNEGATIVI (aerobi) Coliformi (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providentia</i>)	Aminoglucozide, cefalosporine de generația a III-a	Cotrimoxazol, peniciline cu spectru larg
<i>Shigella</i>	Cotrimoxazol	Cloramfenicol, ampicilina
<i>Salmonella</i>	Cloramfenicol	Cotrimoxazol, ampicilina
<i>Haemophilus sp.</i>	Cloramfenicol, cefuroxim, cefalosporine de generația a III-a	Cotrimoxazol, ampicilina
<i>Brucella</i>	Tetraciclina	Streptomicina + sulfamide
<i>Campylobacter sp.</i>	Tetraciclina	Eritromicina
<i>Vibrio sp.</i>	Tetraciclina, cotrimoxazol	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aminoglucozide + peniciline cu spectru larg	Ceftazidim sau aminoglucozide sau ambele
ANAEROBI Grampozitivi (peptococci, peptostreptococci, clostridii etc)	Penicilina	Clindamicina, tetraciclina, cefalosporine, cefoxitin

Tabelul nr.38

<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol, clindamicin	Cloramfenicol, cefoxitin
Gramnegativi, alții decât <i>B. fragilis</i> (<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Penicilina	Clindamicina, tetraciclina, cefalosporine, cefoxitin
CHLAMIDII <i>Ch. trachomatis</i> , <i>psittaci</i>	Tetraciclina	Eritromicina
MYCOPLASME <i>M. pneumoniae</i>	Tetraciclina	Eritromicina
SPIROCHETE <i>Treponema</i>	Penicilina	Eritromicina, tetraciclina
<i>Borrelia</i>	Tetraciclina	Penicilina
<i>Leptospira</i>	Penicilina	Tetraciclina

Tabelul nr.39

Terapia antimicrobiană în funcție de localizarea infecției
(Katzung, 1987)

Localizarea infecției	Patogeni comuni	Medicamente de primă alegere	Medicamente de alternativă
Endocardită bacteriană acută	Stafilococ, Streptococ, bacili gramnegativi aerobi	Penicilină + nafcilină (sau oxacilină) + gentamicină	Vancomicină + gentamicină
Subacută	Streptococ viridans, entocococ	Penicilină + gentamicină	Vancomicină + gentamicină
Osteomielită hematogenă	Stafilococ auriu	Nafcilina sau oxacilină	Clindamicină, vancomicină
Artrită septică	Gonococ, stafilococ auriu, streptococ	Cefalosporine (1)	Clindamicină + cotrimoxazol Ampicilina
Cistită	<i>E.coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Staphilococ saprophyticus</i>	Sulfamide Ampicilina Tetraciclina	Nitrofurantoina, cotrimoxazol
Pielonefrită	Coliformi	Cotrimoxazol	Cefalosporine de generația a III-a (2), Aminoglucozide
Otită medie, sinuzită	<i>H. influenzae</i> , streptococ	Amoxicilină, ampicilina	Eritromicina + sulfamide Cotrimoxazol Cefaclor
Bronșită (bacteriană)	<i>H. influenzae</i> , pneumococ	Tetraciclina	Ampicilina, Cotrimoxazol Cefaclor
Pneumonie (bacteriană)	Pneumococ, <i>Klebsiella</i> , <i>S. aureus</i>	Cefalosporine (1) Cefuroxim	Clindamicina + aminoglucozide (3)

Tabelul nr.39

Celulită	Streptococ grupa A	Penicilina	Eritromicina
Abces cu celulită	Stafilococ	Nafcilina sau oxacilina	Clindamicina
Meningita	Pneumococ, Meningococ	Penicilina	Cloramfenicol
Peritonită	Coliformi, <i>Bacteroides</i> , streptococ	Penicilina + clindamicin + aminoglucozi- de (3)	Cefoxitin, metronidazol + cefalosporine de generația a III-a (2)
Septicemie	Oricare	Cefalosporine de generația a III-a (2) (+ amino- glucozide) (3)	Clindamicina + aminoglucozide (3), ticarcilin/clavulinat
Septicemie cu granulo- citopenie	Oricare	Peniciline cu spectru larg (4) + aminoglucozide (3)	Cefalosporine de generația a III-a (2) + aminoglucozide (3) sau peniciline cu spectru larg (4)
<p>(1) Cefalosporine de generația I (cefalotina, cefapirina, cefazolina injectabilă).</p> <p>(2) Moxalactam, cefotaxim, cefoperazon, ceftizoxim, ceftriaxon, cefotazidină (Cefoperazon nu în meningită).</p> <p>(3) Gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina.</p> <p>(4) Ticarcilina, piperacilina, mezlocilina, azlocilina.</p>			

36.5. FARMACOGRAFIE

Calea orală cere cooperarea bolnavului. Unii vârstnici sunt dezorientați, capricioși, incapabili să respecte dozele și intervalul dintre prize. Intervalul dintre prize, de mare importanță la vârstnici, este dependent de epurare (eliminare și biotransformare). La doze curente, poate apărea supradozarea: la bolnavi cu diminuarea excreției renale, pentru antibiotice, care se elimină prin urină, fără a fi metabolizate sau cu biotransformare redusă (aminoglucozide, polipeptide, unele cefalosporine, vancomicina, aztreonam); la bolnavi cu afectare hepatică, pentru antibiotice care, în mod normal, sunt biotransformate hepatic în proporții mari.

Absorbția digestivă a antibioticelor nu este modificată la vârstnici. Trebuie, însă, acordată atenție raportului prizelor de medicamente față de mese.

Toleranța digestivă a unor antibiotice este mai redusă decât la tineri, îndeosebi pentru tetraciline și macrolide.

Calea i.m. este deseori dureroasă și nu poate fi folosită repetat, din cauza reducerii masei musculare.

Calea i.v. va fi abordată cu atenție, întrucât venele vârstnicilor sunt fragile și se poate produce ușor extravazare locală, cu dureri, edem, necroză. Calea i.v. este obligatorie în infecții severe.

Posologia AB și CT este indicată în tabelul nr.40.

În principiu, în infecții ușoare și medii se folosește calea orală, în cele grave, calea parenterală. Calea orală nu este indicată pentru administrarea AB și CT care nu se absorb din tubul digestiv (aminoglucozide, furazolidona), dacă se urmărește un efect sistemic.

36.6. INTERACȚIUNI

Ampicilina asociată cu alopurinol prezintă risc crescut de erupții cutanate.

Cefalotina și cefaloridina asociate cu aminoglucozide injectabile prezintă efecte sinergice nefrotoxice.

Cefaloridina are nefrotoxicitate crescută la asocierea cu diureticele de ansă.

Cefamandol, cefoperazon, latamoxef produc un efect de tip disulfiram la asocierea cu alcoolul.

Latamoxef crește riscul de hemoragii la asocierea cu anticoagulantele orale.

Dintre macrolide, interacțiunile cele mai frecvente sunt produse de troleandomicină, mai puțin frecvente de eritromicină și mai reduse de claritromicină, roxitromicină, spiramicină.

Macrolidele cresc concentrațiile sanguine și deci riscul efectelor adverse pentru bromocriptină, ergotamină, ciclosporină, carbamazepină, acid valproic, teofilină, terfenadină, astemizol, alfentanil, disopiramid, triazolam, midazolam, metilprednisolon, warfarină.

Tabelul nr.40

Posologia antibioticelor și chimioterapicelor (doze/24 ore) pentru adult

Substanța	Cale de administrare	Doze	Interval între prize (ore)	Intervale de funcție de		între prize (ml/min)	(ore) în creatininei
				80-50	50-10		
1	2	3	4	5	6	7	
Amfotericină B	i.v. (perfuzie)	0,25-1 mg/kg	una la 2 zile	24	24	24	24-36
Ampicilină	oral i.m., i.v.	2-4 g 2-12 g	6 6	8	8	8	12
Ac. nalidixic	oral	2-4 g	6	6	Nu	Nu	Nu
Carbenicilină	oral (indanil) i.v., i.m.	1,5-3 g 20-40 g	6 6	6	2-4 g la 6 ore	2 g la 12 ore	
Cefalotină	i.v., i.m.	2-12 g	4-6	6	8	12	
Cefalexină	oral	1-4 g	6	6	8-12	24-48	
Cefazolină	i.v., i.m.	1-4 g	6	12	7 mg/kg la 12 ore	5 mg/kg la 24 ore	
Clindamicină	oral i.m.	0,6-1,8 g 1-3 g	6 6	6	6	-	

Tabelul nr.40

1	2	3	4	5	6	7
Cloramfenicol	oral	30-50	6	6	6	6
	i.v.	mg/kg 30-100	6			
Cloxacilină	oral	2-4 g	6	8	8	12
	i.m.					
Colistină	i.m.	50-100000	8-12	24	36-60	60-92
	oral	u/kg 100-150000	8			
Doxiciclină	oral	100-200 mg	24	24	24	24
Efitar	i.m.	0,4-2	8-12	8-12	8-12	8-12
		milioane u				
Eritromicină	oral	1-2 g	6	6	8	12
	i.v.	1-4 g	6			
Flucitozină	oral	50-100	6	12	12-24	Nu
		mg/kg				
Gentamicină	i.m., i.v.	3-5 mg/kg	8	12	12-36	48-72
Griseofulvină	oral	0,5-1	6-24	6-24	6-24	6-24
		mg/kg				

Tabelul nr.40

1	2	3	4	5	6	7
Kanamicină	oral i.m., i.v.	3-5 15 mg/kg	6 8-12	- 24	- 24-72	- 72-96
Lincomicină	oral i.m.	1,5-2 g 0,9-3 g	6-8 8	8	8-12	12
Metenamină	oral	2-4 g	6	6	Nu	Nu
Megacilină	i.m.	1 milion	1-3 zile	1-3 zile	-	-
Metaciclina	oral	0,6-1,2 g	12	12	-	-
Moldamin	i.m.	0,6-2,4 milioane	7-14 zile	7-14	-	-
Nitrofurantoina	oral	200-400 mg	6	6	Nu	Nu
Novobiocina	oral	2-4 g	4-6	-	-	-
Neoxazol	oral	4-6 g	4	4	-	-
Oxacilină	oral i.m., i.v.	2-4 g 2-12 g	6 4-6	8	8	12
Penicilina G (benzil- penicilina)	i.m.	1,2-24 milioane	4-12	Nu se modifică		
Penicilina V	oral	1,6-3,2 milioane	6	6	8	12

Tabelul nr.40

1	2	3	4	5	6	7
Polimixină B	i.m.	1,5-2,5 mg/kg	8	Nu	Nu	Nu
Rifampicină	oral	0,6-0,9 g 0,9-1,2 g	12 2x/săp- tămână (tbc)	12	-	-
Rolitetraciclină	i.m.	250 mg	12-24	-	-	-
Streptomycină	i.m.	1-2 g	12	24	24-72	72-96
Sulfafenazol	oral	2 g (ziua 1-3) 1 g (ziua 4)	12	12	-	-
Sulfametin	oral	1-1,5 g (ziua 1) 0,5 g urm.	24	24	-	-
Tetraciclină	oral	1-2 g	6	Nu	Nu	Nu
Co-trimoxazol	oral	4-6 compr.	12	2 compr. la 24 ore	Nu	Nu

Lincosamidele cresc toxicitatea *teofilinei* și efectele curarizantelor. Absorbția digestivă a lincosamidelor este scăzută de derivați ai aluminiului.

Aminoglucozidele au nefrotoxicitatea crescută prin asocierea cu *cefalotina*, *cefaloridina*, *polimixinele*, *cisplatinul*, *amfotericina B*, *diureticele de ansă*, *ciclosporina*.

Cresc ototoxicitatea aminoglucozidelor, diureticele de ansă, *cisplatinul*, asocierea aminoglucozidelor între ele. Au efect aditiv curarizant medicamentele curarizante, anestezicele generale, miorelaxantele centrale, *sulfatul de magneziu*. Aminoglucozidele pot mări efectele anticoagulantelor, scad efectul *metotrexatului*. *Ticarcilina* și *carbenicilina* scad efectele aminoglucozidelor.

Tetraciclilinele au efectele scăzute prin asociere cu *antiacidele* orale (se evită asocierea sau se administrează la interval de 1-2 ore), *fierul oral*, *sulfatul de zinc*. Tetraciclilinele cresc efectele anticoagulantelor orale, *digoxinei*, *litiului* (toxicitate), *fenforminei* (acidoză lactică). Efectele *doxiciclinei* sunt scăzute de anticonvulsivante.

Cloramfenicolul are efectele accentuate de *paracetamol* (toxicitate), *cimetidină* (anemie aplastică). Scad efectele cloramfenicolului *barbituricele* și *fenitoina*. Cloramfenicolul accentuează efectele *barbituricelor*, anticoagulantelor *cumarinice*, sulfonilurecelor *hipoglicemiente*, *fenitoinii* (toxicitate). Asocierea cloramfenicol - alcool produce efecte de tip disulfiram.

Rifampicina scade efectele medicamentelor anticoagulante orale, *barbiturice*, *beta-adrenolitice*, *corticosteroizi*, *diazepam*, *digoxină*, *digitoxină*, *disopiramidă*, *hipoglicemiente orale*, *mexiletin*, *chinidină*, *teofilină*. Cu *izoniazida* crește hepatotoxicitatea.

Chinolonele au absorbția digestivă scăzută prin asocierea cu *antiacide* care conțin calciu, magneziu, aluminiu (se vor administra la intervale de 2-3 ore) și cu derivați de fier. Chinolonele accentuează efectele *teofilinei*, *cafeinei* (mai intens *enoxacina*, mai puțin pronunțat *ciprofloxacina* și *pefloxacina*, slab *ofloxacina* și *norfloxacina*), *ciclosporinei*. *Pefloxacina* crește concentrația plasmatică a *cumarinelor*.

Sulfamidele accentuează efectele anticoagulantelor orale, sulfonilurecelor *hipoglicemiente*, *metotrexatului* (toxicitate), *fenitoinii*, *tiopentalului*.

Nitrofurantoina are absorbția digestivă scăzută de *trisilicatul de magneziu* și alte *antiacide*.

37. ANTIREUMATICE

37.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

37.1.1. Modificări datorate vârstei

Toate componentele aparatului locomotor suferă modificări cu trecerea anilor.

Forța musculară scade prin scăderea celulelor musculare și dezorganizarea lor.

Cartilajul, având capacitate regeneratoare redusă, începe să se deterioreze din a treia decadă, cu pierderea progresivă a suprafețelor articulare și artrită degenerativă.

Oasele se remodelează permanent prin absorbția suprafețelor interioare și formarea de substanță nouă pe suprafețele exterioare. La 40 de ani reabsorbția excede formarea, fiind implicate matricea proteică și substanțele minerale. Poate apărea osteoporoza. La femei se pierde 25% din os. Sunt favorizate fracturile vertebrelor și colului femural.

37.1.2. Aspecte patologice la vârstnici

În prezent osteoartrita este concepută ca o manifestare a "insuficienței articulare" prin analogie cu alte organe, o "cale finală comună", consecință a unor mecanisme patologice diverse (7).

Se estimează că 80% din oamenii peste 60 de ani au manifestări de osteoartrită. În Anglia 87% din femeile și 83% din bărbații între 55 și 64 de ani au semne radiologice de osteoartrită.

Spondiloza cervicală a fost semnalată radiologic la 87% dintre bărbați și la 74% dintre femei în vârstă de 65-74 de ani, iar spondiloza lombară a fost observată la 60% dintre bărbați și 44% dintre femeile având peste 35 de ani (7).

37.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) Antireumatice cu efect imediat și de scurtă durată ("fast acting antirheumatic drugs" - FAARD):

I. Antiinflamatoare steroidiene (AIS, vezi cap.33).

II. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Derivați de acid salicilic (acid acetilsalicilic = aspirina, diflunisal, benorilat, etenzamid).

Derivați de acid fenilacetic (diclofenac, fenclofenac).

Derivați de acizi carbociclici și heterociclici acetici (indolici) (indometacin, sulindac, tolmetin).

Derivați de acid propionic (ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, fenbufen, ketoprofen, benoxaprofen, fenoprofen, pirofen).

Derivați de acid fenamic (antranilați) (acid flufenamic, acid mefenamic, acid niflumic).

Pirazolidine (fenilbutazona, oxifenbutazona, kebuzona, clofezona, isopirina).

Oxicami (piroxicam).

b) Antireumatice de bază, cu acțiune lentă, de lungă durată ("slow acting antirheumatic drugs" - SAARD):

I. Antimalarice de sinteză (clorochina, hidroxiclorochina).

II. Săruri de aur (aurotiomalat, aurotioglucoza, auranofin).

III. Derivați tiolici (penicilamina, piritinol, captopril).

IV. Imunostimulatoare (levamisol).

V. Imunodepresive (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexat, clorambucil).

VI. Salazosulfapiridina.

c) Alte antiinflamatoare (orgoteina, extract de cartilagiu).

d) Adjuvante:

I. Analgezice (paracetamol, codeina, pentazocina).

II. Topice (salicilat de metil, salicilat de trietanolamină, extract de Capsicum, oleu de eucalipt, camfora, extract de nămol, extract de Helleborus etc.).

III. Miorelaxante (vezi cap.38).

AINS acționează antiinflamator prin diminuarea sintezei prostaglandinelor, datorate inhibiției ciclooxygenazei. Alte mecanisme sunt: scăderea migrării polimorfonuclearelor și monocitelor în focarul inflamator, inhibiția eliberării enzimelor lizozomale din polimorfonucleare, acțiunea antikinine etc.

AINS au, în grade diferite, acțiune analgezică, antipiretică, în general mai reduse decât cea antiinflamatoare și decât a substanțelor din grupa analgezice-antipiretice.

Diclofenac este bine absorbit oral, metabolizat în proporții mari în ficat; eliminat renal (60%) și biliar (40%); $T_{1/2}$, 1-3 ore.

Indometacin se absoarbe bine oral; biodisponibilitate 100%; absorbție percutată; excreție urinară (60%) și prin fecale (40%); $T_{1/2}$, 5-10 ore.

Ibuprofen se absoarbe bine din tubul digestiv, realizând concentrația sanguină maximă la circa 45 minute (pe stomacul gol) sau 1 1/2 - 3 ore (după masă); se elimină complet în 24 ore; $T_{1/2}$, 2-3 ore.

Flurbiprofen este bine absorbit digestiv; eliminat urinar; $T_{1/2}$, 3-4 ore.

Naproxen are absorbție bună digestivă, neinfluențată de alimente, crescută de bicarbonat de sodiu, scăzută de săruri de aluminiu; excreție urinară 95% nemodificat, 3% în fecale; $T_{1/2}$, 12-15 ore.

Ketoprofen este bine absorbit digestiv; eliminat urinar, peste 50% în 24 ore; $T_{1/2}$, 2 ore.

Fenilbutazona se absoarbe digestiv; este biotransformată zilnic 15-20%; $T_{1/2}$, 45-80 ore, la 20-30 ani, poate ajunge la 100 ore la 60-80 ani. După întreruperea administrării se elimină complet în 7-14 zile.

Oxifenbutazona are $T_{1/2}$, 27-72 ore.

Piroxicam este absorbit digestiv rapid și aproape complet, fără a fi influențat de alimente sau antiacide; excreție urinară; $T_{1/2}$, 35-45 ore; absorbție transcutanată; după injectarea i.m., $T_{1/2}$, 60 ore.

Clorochina are absorbție bună digestivă, puțin metabolizată; eliminare lentă urinară; $T_{1/2}$, 48 ore.

Aurotiomalat și aurotioglucoza se absorb oral puțin și neregulat, fără eficiență terapeutică; eliminare lentă, mai ales renal, 5% în primele 24 ore, încă 10% în 7 zile. După o serie de tratamente, eliminarea prin urină se face în circa un an.

Auranofin se absoarbe digestiv 25%; eliminare lentă prin urină (60%) și fecale (40%). După oprirea administrării, aurul se evidențiază în plasmă încă 70 zile.

Penicilamina se absoarbe digestiv 50%; excreție renală.

Orgoteina este superoxidismutaza, care acționează prin inactivarea radicalului superoxid. Este degradată oral, fiind activă numai în administrare injectabilă.

37.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Spectrul efectelor adverse este același la toate AINS, substanțele deosebindu-se prin incidența acestora. În general, antiinflamatoarele nesteroidiene produc efecte adverse mai frecvente și mai grave la vârstnici.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt gastrointestinale (epigastralgie, gastrită hemoragică, ulcer gastroduodenal, ulcer esofagian).

Riscul sângerărilor gastrointestinale produse de aspirină este mărit prin asociere cu alcoolul și acidul ascorbic.

Într-un studiu pe 200 bolnavi urmăriți gastroscopic (11) s-a arătat că, în medie, 31% au prezentat eroziuni gastrice (23% din bolnavii tratați cu un medicament și 51% din cei cu tratament combinat).

Astmaticii sunt sensibili la AINS (0,2-20% la aspirină și potențial sensibili la alte AINS). Efectele toxice hepatice se manifestă prin creșterea GOT, fosfatazei alcaline, bilirubinei.

AINS sunt toxice renale, mai ales în cazul bolnavilor cu insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică cu ascită, depleție volemică prin diuretice, restricție sodică, sindrom nefrotic. Sunt predispuși la insuficiență renală bolnavii vârstnici, LED, gută.

Multe antiinflamatoare nesteroidiene, care produc efecte adverse digestive mai reduse decât aspirina, sunt mai agresive la nivelul rinichiului, putând produce tulburări

ireversibile. Din acest punct de vedere o susceptibilitate particulară prezintă persoanele cu suferințe renale preexistente. La bolnavi vârstnici, care necesită doze mari de AINS, se va urmări obligatoriu starea funcțională renală.

Alte efecte adverse ale AINS sunt hiperkaliemia, prelungirea timpului de sângerare, anemia aplastică, erupțiile cutanate alergice sau toxice.

Derivații acidului salicilic pot provoca, la vârstnici, diaree, acufene, amețeli, surditate.

Derivații de acid fenilacetic produc rar icter citolitic, reversibil după oprirea administrării, cefalee, amețeli.

Derivații indolici produc cefalee de tip migrenoid, confuzie, amețeli, efect ulcerigen mai intens decât aspirina, diaree, icter, insuficiență renală, psihoză paranoidă, hiperkaliemie (mai ales la vârstnici și la renali).

Derivații de acid propionic produc efecte adverse digestive mai reduse decât aspirina și indometacin. Ibuprofenul prezintă un risc mai crescut de efecte adverse la vârstnici decât la alte grupe de vârstă.

Antranilații produc relativ frecvent, la vârstnici, diaree cu deshidratare.

Pirazolidinele produc efecte digestive frecvente și, uneori, grave, retenție hidrică, anemie severă.

Oxicamii produc tulburări digestive, amețeli, cefalee, creșterea ureei.

Antimalaricele de sinteză produc frecvent efecte adverse digestive, nervoase, cardiace, sanguine, pierdere în greutate, erupții cutanate.

Sărurile de aur produc efecte adverse la circa 50% din cei tratați, cutanate și mucoase, digestive, sanguine, renale, hepatice, nervoase.

Penicilamina produce efecte adverse la nivelul țesuturilor, la 50-90% din cei tratați.

37.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Tratamentul antireumatic urmărește suprimarea inflamației, înlăturarea durerii, menținerea și îmbunătățirea funcțională, prevenirea deformărilor.

Toate medicamentele cunoscute până în prezent acționează simptomatic-patogenic, fiind nespecifice.

Tratamentul este adesea de lungă durată, ridicând probleme de toleranță, complianță, interacțiuni cu alte medicamente (folosite îndeosebi de vârstnici cu polipatologie).

În artrita reumatoidă medicamentul de primă alegere este aspirina, în doze antiinflamatoare, apoi alte AINS. Sărurile de aur se folosesc dacă AINS și terapia fizică nu dau rezultate satisfăcătoare. Corticosteroizii sunt rareori indicați, în cazuri severe, când alte medicamente nu au fost eficiente.

În artroze medicamentul de elecție este aspirina în doze analgezice, eventual paracetamol sau cele două asociate. Cazurile mai grele necesită un AINS (diclofenac, piroxicam). Nu se vor folosi corticosteroizi sistemici. Corticosteroizii se folosesc numai intraarticular, în episoade acute intense, care afectează 1-2 articulații.

Bolile musculo-scheletice (bursite, tendinite, epicondilit, fibrozite, miozite) se tratează cu AINS și terapie adjuvantă. Când durerea este intensă se folosesc steroizi local, pe termen scurt.

AINS pot fi administrate local, sub formă de gel, unguent, cremă, emulsie.

b) Aspirina se administrează în doză de 0,5 g de 2-3 ori pe zi, ca analgezic și 3-4 g pe zi, ca antiinflamator, în prize la 4-6 ore. Toleranța digestivă, slabă la preparatele obișnuite, poate fi ameliorată, devenind moderată, folosind preparate efervescente, tamponate și asociind aspirina cu antiacide gastrice.

c) Diclofenac se administrează în doze de 25-50 mg de 2-3 ori pe zi, în prize la 8-12 ore. Sunt bine tolerate comprimatele retard de 100 mg și supozitoarele, ca și preparatele topice.

d) Indometacin trebuie administrat numai ca antiinflamator de rezervă, folosit rar și cu multă atenție la vârstnici; doza de 25 mg de 1-2 ori pe zi (prize la 8-12 ore); toleranță slabă la vârstnici.

e) Ibuprofen este activ la doza de 200-400 mg de 2-3 ori pe zi (cel mult 1,6 g/zi, în prize la 6 ore); toleranță bună la vârstnici.

f) Flurbiprofen este util la 50-100 mg de 2-3 ori pe zi, în prize la 6-8 ore; toleranță moderată la vârstnici.

g) Naproxen este antiinflamator la doze de 250-500 mg de 2 ori pe zi, în prize la 12 ore; toleranță bună la vârstnici.

h) Ketoprofen are efecte antiinflamatoare la doze de 50 mg de 2-3 ori pe zi, în prize la 6-12 ore; toleranță bună la vârstnici.

i) Fenoprofen se administrează în doze de 300-600 mg de 2-4 ori pe zi, în prize la 6-8 ore; toleranță moderată.

j) Pirazolidinele nu trebuie administrate la vârstnici.

k) Acidul mefenamic este activ la doza de 1-1,5 g pe zi, repartizată în 3 prize, la 8 ore.

l) Acidul niflumic se administrează în doze de 250 mg de 1-2 ori pe zi.

m) Piroxicam este antiinflamator la doza de 10-20 mg o dată pe zi (prize la 24 ore); toleranță moderată la vârstnici.

n) Corticosteroizii și sărurile de aur trebuie recomandate numai în anumite situații (62): când există semne clinice sau biologice de inflamație a țesuturilor moi; când AINS nu calmează durerea; dacă tratamentul poate ameliora capacitatea de autoîngrijire; când boala are manifestări sistemice.

Doza uzuală de întreținere a corticosteroizilor, la vârstnici, trebuie să fie mai mică decât la tineri, de 5 mg prednison pe zi, sau echivalentul acestuia.

o) Penicilamina ar fi la fel de activă la vârstnicii cu artrită reumatoidă ca și la tineri. Efectele adverse, frecvente, nu sunt severe.

p) Salazosulfapiridina trebuie administrată cu atenție la vârstnici.

38. MIORELAXANTE

38.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Stările spastice ale mușchilor striati pot avea cauze diferite:

- Traumatisme ale aparatului locomotor, musculare, articulare, osoase (entorse, luxații, fracturi, discopatii, elongații);
- Afecțiuni reumatismale (boli cronice reumatismale, lumbago, mialgii, artrite, miozite, fibrozite, tenosinovite);
- Tulburări neurologice de origine piramidală, extrapiramidală, medulară;
- Boli convulsivante infecțioase (tetanos) sau intoxicații.

38.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Miorelaxantele sunt substanțe care diminuează tonusul mușchilor scheletici și inhibă contractura acestora. În funcție de locul de acțiune există trei grupe de miorelaxante, fiecare corespunzându-i un alt mecanism.

a) **Miorelaxante centrale**, acționează la nivelul SNC, blochează neuronii de asociație din măduva spinării, trunchiul cerebral, centrii subcorticali.

b) **Miorelaxante directe**, acționează la nivelul miofibrilelor, prin decuplarea procesului excitație-contrație, favorizând reținerea calciului în reticulul endoplasmic.

c) **Miorelaxante periferice (curarizante)**, acționează blocând receptorii colinergici din placa motorie.

În capitolul de față sunt tratate primele două grupe.

Clasificare

a) **Miorelaxante centrale:**

I. Eteri ai glicerolului (guafenesina).

II. Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid).

III. Esteri ai acidului carbamic (meprobamat, metocarbamol).

IV. Derivați de oxazol, tiazină, triazină (clorzoxazona).

V. Alte structuri (tolperism, baclofen).

b) **Miorelaxante directe (dantrolen).**

Miorelaxantele centrale și directe, la doze terapeutice influențează numai stările de

hipertonie musculară, nu și motilitatea voluntară. Unele substanțe au și acțiune sedativă sau tranchilizantă. Nu sunt antiinflamatoare, nici analgezice (decât indirect, prin diminuarea contracturii).

Clorzoxazona se absoarbe digestiv și se excretă urinar; T_{1/2}, 3 ore.

Tolperison este bine absorbit oral, având efect timp de 3-4 ore.

Baclofen este analog al acidului gama-aminobutinic. Se absoarbe bine oral și se elimină urinar, 80% în 24 ore; T_{1/2}, 3-4 ore.

Dantrolen are absorbție lentă și incompletă din tubul digestiv; excreție urinară, 25% din doza orală; eliminare prin bilă 45-50% din doza orală. T_{1/2}, 9 ore.

38.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Miorelaxantele centrale și directe produc, la doze mari, diminuarea activității motorii, ataxie, paralizie flască, cu moarte prin paralizia respirației.

Diazepam produce, la vârstnici, chiar la doze mici, somnolență, confuzie, tulburări de comportament. Somnolența poate fi cauza unor căderi cu fracturi diverse, mai ales ale colului femural.

Clorzoxazona poate produce grețuri, vărsături, diaree, constipație, erupții cutanate, pruriginoase.

Tolperison produce rar cefalee, amețeli, astenie, somnolență.

Baclofen poate produce grețuri, somnolență sau insomnie, amețeli, astenie, confuzie, agitație, halucinații, hipotensiune arterială, erupții. La administrare prelungită se instalează toleranța. Întreruperea bruscă a tratamentului produce anxietate, tahicardie, halucinații, pentru 12-30 ore.

Dantrolen produce sedare, cefalee, somnolență, amețeli, astenie, diaree, colici abdominale, anorexie, disfagie, diplopie, confuzie, halucinații, retenție urinară, erupții. Administrarea peste 60 de zile poate produce efecte toxice hepatice la 50% din cei tratați, cu 0,1-0,2% cazuri letale.

38.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Miorelaxantele centrale sunt utile în stări spastice dureroase ale mușchilor striati, indiferent de cauză. În general, sunt mai active în stări acute și mai puțin eficace în spasmele cronice și în cele din afecțiunile neurologice. Substanțele reprezintă numai o medicație simptomatic-patogenică, alături de alte medicamente (de exemplu antiinflamatoare) sau de fizioterapie. Aceasta din urmă trebuie începută cât mai repede posibil (de exemplu în cazul spasticității asociată cu o hemipareză, după un accident vascular cerebral). În aceste cazuri miorelaxantul trebuie administrat cu circa 1-2 ore înaintea ședinței de fizioterapie.

În principiu, miorelaxantele se prescriu dacă starea de contractură musculară este intensă, creează dureri și/sau produce dificultăți în motilitate (de exemplu flexiune spastică a cotului, împiedicând pacientul să se îmbrace, flexiune spastică plantară sau a genunchiului, cu greutate în mișcare.

În general, se începe cu doze mici care se cresc treptat, la interval de câteva zile, în funcție de efectele favorabile și eventualele efecte adverse.

b) Diazepam administrat oral nu s-a dovedit suficient de activ ca miorelaxant.

c) Clorzoxazona se administrează în doză de 25 mg de 3-4 ori pe zi.

d) Tolperison, inițial 50 mg de 3 ori pe zi sau 100 mg de 2 ori pe zi. Doza se poate crește până la 100 mg de 3-4 ori pe zi.

e) Baclofen este activ mai ales în contracturile musculare din leziuni medulare. Doza inițială este de 5 mg pe zi. Poate fi crescută treptat până la 80-100 mg pe zi, repartizate în prize de 20 mg de 3-5 ori pe zi.

f) Dantrolen este indicat în stări spastice musculare din leziunile măduvei spinării sau cortexului cerebral. Doza inițială de 25 mg pe zi poate fi crescută lent, în șapte săptămâni, până la 100 mg de 4 ori pe zi. Dacă după 45 de zile nu se instalează un efect evident, se oprește administrarea.

39. ANTIGUTOASE

39.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Hiperuricemia poate rezulta din formarea exagerată a acidului uric (consecutivă unei tulburări a metabolismului nucleoproteinelor, unui sindrom mieloproliferativ etc.) sau din eliminarea sa renală insuficientă. Guta are o incidență crescută la femei după 60 de ani.

Clinic, se distinge accesul acut de gută, cu fenomene inflamatorii locale și starea generală alterată și guta cronică, cu tulburări cronice articulare, formarea de tofi, determinări viscerale și abarticulare.

39.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificarea, după mecanismul de acțiune, este următoare:

- Inhibitoare ale formării acidului uric (uricoinhibitoare) (alopurinol).
- Substanțe care cresc excreția acidului uric (uricozurice) (probenecid, sulfipirazona).
- Antiinflamatoare (colchicina, fenilbutazona, indometacina, naproxen, fenoprofen, piroxicam, vezi cap.37).

Alopinol este repede absorbit digestiv și biotransformat parțial în oxipurinol. Ambii sunt excretați renal; $T_{1/2}$ 0 oră pentru alopinol și 18-30 ore pentru oxipurinol. Cele două substanțe scad uricemia și uricozuria. Administrarea prelungită a alopinolului poate produce concentrații mari de oxipurinol în insuficiența renală.

Probenecid se absoarbe bine din tubul digestiv și se elimină renal; $T_{1/2}$, 2-12 ore. Inhibă sistemul de transport activ din celulele tubulare renale, implicat în reabsorbția acidului uric din urina primară. Rezultă astfel creșterea uricozuriei (cu până la 50%) și scăderea uricemiei.

Sulfipirazona are absorbție bună digestivă și excreție urinară (90%, din care 50% netransformată); $T_{1/2}$, 3,5 ore. Este uricozuric de 4-6 ori mai activ decât probenecidul.

Colchicina este un alcaloid din *Colchicum autumnale* (brândușa de toamnă); absorbită digestiv; parțial biotransformată în ficat, eliminată prin urină și fecale; $T_{1/2}$, 1/2 oră. Are efect antiinflamator, specific numai în criza acută de gută. Nu influențează uricemia și uricozuria.

39.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Alopurinol produce rar efecte adverse, erupții cutanate, fenomene dispeptice, cefalee, amețeli, febră, adenopatii, eozinofilie.

Probenecid poate produce efecte adverse digestive, erupții, stimularea SNC. La începutul administrării, în guta cronică, poate determina o criză acută de gută. Pentru a evita acest fenomen se asociază cu colchicină, fenilbutazonă sau indometacin.

Sulfinpirazona produce epigastralгии, ulcer gastric, anemie, leucopenie, trombopenie, erupții.

Colchicina produce frecvent efecte adverse, favorizate de supradozare: grețuri, vărsături, diaree, anemie aplastică, alopecie, șoc, paralizie ascendentă a SNC. Doza letală, la adulți este de 7 mg.

39.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Tratamentul medicamentos al gutei cuprinde două aspecte distincte. Accesul acut de gută necesită un tratament intens, imediat, efectuat cu antiinflamatoare. În guta cronică se administrează uricoinhibitoare sau uricozurice. Tratamentul se aplică în cazul atacurilor acute repetate sau în unele determinări viscerale.

b) Alopurinol are doza inițială 100 mg o dată pe zi, crescând săptămânal până la 300 mg pe zi, într-o priză, în funcție de uricemie (să se mențină sub 60 mg/l). Dozele sunt mai mici în insuficiența renală (până la 100 mg o dată la 3 zile).

c) Probenecid, inițial se administrează 250 mg de 2 ori pe zi, în funcție de uricemie. Nu se asociază cu salicilați care îi scad eficacitatea.

d) Sulfinpirazona, doza inițială este de 100-200 mg o dată pe zi; întreținere până la 200 mg de 2-3 ori pe zi. Pentru a preveni formarea calculilor uratici se alcalinizează urina și se asigură o diureză de 2 l/24 ore.

e) Colchicina, în accesul acut de gută, se administrează inițial 0,5-0,6 mg, doză care se repetă la fiecare oră (sau doză dublă la fiecare 2 ore), până la diminuarea evidentă a durerii sau până la doza totală de 8 mg. În administrarea continuă se dau 1-2 mg pe zi, în prize zilnice, fără a depăși 4-5 zile în total.

f) Naproxen, în criza acută, doza inițială este de 750 mg, apoi 250 mg la 8 ore, până la diminuarea durerilor (circa 48 ore).

g) Indometacin se administrează oral, 50 mg de 4 ori pe zi, până la dispariția durerilor. Doza se reduce treptat, în decurs de 2 zile, când se oprește administrarea.

h) Fenilbutazona, deși foarte eficientă, trebuie evitată la vârstnici.

i) Fenoprofen se administrează în doze de 800 mg la 6 ore, timp de 3-8 zile.

j) Piroxicam se utilizează în doze de 40 mg o dată pe zi, 5 zile.

40. ANALGEZICE OPIOIDE

40.1. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) În funcție de proveniență:

- Substanțe naturale (morfina, codeina);
- Substanțe de semisinteză (hidromorфона, codetilina, hidrocodona);
- Substanțe de sinteză (petidina, metadona, fentanil, piritramid, pentazocin, butorfanol, tramadol).

b) În funcție de potența analgezică, de tipul de acțiune agonist-antagonist, de clasa chimică:

- Agoniști puternici: fenantrene (morfină, hidromorfonă); fenilheptilamine (metadonă, dextromoramida); fenilpiperidine (meperidina, fentanil); morfinani (levorfanol);
- Agoniști slabi și medii: fenantrene (codeina, oxicodona, dihidrocodeina); fenilheptilamine (dextropropoxifen); fenilpiperidine (difenoxilat, loperamid); alte structuri (tramadol);
- Agoniști-antagoniști: fenantrene (buprenorfina); morfinani (butorfanol); benzomorfini (pentazocina).

Opioidele au acțiune analgezică în toate tipurile de durere (somatică, viscerală). Influențează puțin alte tipuri de sensibilitate (tactilă, termică, profundă) și funcțiile senzoriale (auz, vedere, miros). Produc sedare, apatie, somnolență, somn. Diminuă capacitatea de concentrare, de muncă fizică și intelectuală, deprimă respirația. Unele sunt antitusive. Diminuă tranzitul digestiv, cresc tonusul ureterelor, scad capacitatea vezicală. Produc mioză. Farmacocinetica, la vârstnici, poate prezenta modificări variate, în comparație cu adulții.

Morfina se absoarbe bine oral, rectal, parenteral; biotransformare intensă la primul pasaj hepatic; excreție renală, 90% în primele 24 ore, 3-10% nemodificată. Clearance-ul total este cu 35% mai mic la vârstnici decât la tineri; $T_{1/2}$, 2-4 ore. Acțiunea analgezică, după injectarea s.c., apare la 10-15 minute, este maximă după o oră și durează 4-6 ore. După administrarea orală, acțiunea este maximă la 1-2 ore și durează 5-7 ore. Dozele echiactive i.m.: oral sunt 10 mg; 60 mg (factor 0,17) în administrări de scurtă durată (de exemplu în cazurile acute) și 10 mg (factor 0,33) în administrare cronică (de exemplu

tumori maligne) (33). Vârstnicii prezintă un efect analgezic mai mare al morfinei, dar și o deprimare mai evidentă a respirației.

Hidromorфона este analgezic de 5 ori mai intens decât morfina, cu latența mai scurtă și durată mai redusă (2-3 ore).

Petidina are absorbție bună oral și parenteral. La vârstnici, petidina prezintă o scădere a fracțiunii legate de proteinele plasmalice și o creștere a fracțiunii libere; excreție urinară, 10% nemodificat; $T_{1/2}$, 3-5 ore, mai lung în insuficiența hepatică. Este analgezic de 10 ori mai slab decât morfina, cu latență mai scurtă (10-15 minute) și durată mai mică (3-4 ore).

Metadona are absorbție bună, cu biotransformare mică la primul pasaj hepatic; excreție urinară și biliară; $T_{1/2}$, 10-80 ore. Este analgezic egal cu morfina (racemicul), cu latență 15 minute (s.c.) sau 45 minute (oral) și durată 3-5 ore.

Piritramid este analgezic mai intens decât morfina, cu acțiune mai redusă, durata de 6 ore.

Fentanil are acțiune imediată după injectare. Este analgezic de 100 ori mai intens decât morfina. După injectarea i.v., efectul apare instantaneu, este maxim după 2-3 minute, persistă intens 30 minute și dispare după o oră. După injectarea i.m., latența este de circa 10 minute.

Pentazocin se absoarbe oral, cu biotransformare intensă la primul pasaj hepatic; excreție urinară, 10% nemodificată. Clearance-ul total este cu 50% mai mic la vârstnici; $T_{1/2}$, 2-3 ore. Este analgezic de 2-3 ori mai slab decât morfina, durata 4-6 ore.

Butorfanol se absoarbe digestiv și este mult biotransformat la primul pasaj hepatic. Se excretă urinar, 5% neschimbat. Efectul analgezic apare la 30-60 minute de la administrare și durează 3-4 ore, după injectarea i.m. și 4-6 ore după administrarea orală.

Tramadol este absorbit pe cale orală, injectabilă, rectală. Are acțiune analgezică comparabilă codeinei.

40.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Opioidelor produc toleranță și dependență, diferite între substanțe. Deprimă respirația (mai intens la vârstnici).

Administrarea opioidelor la vârstnici trebuie să aibă în vedere că aceste medicamente scad excitabilitatea centrului respirator și deci accentuează tendința la hipoxie. În unele cazuri, o doză medie de morfină poate determina apariția respirației Cheyne-Stokes (34).

Opioidelor produc grețuri, vărsături, constipație, tremurături, convulsii, delir, urticarie, hipotensiune posturală accentuată de hipovolemie, retenție urinară. Vârstnicii pot prezenta o stare de sensibilitate la opioide, cu pierderea cunoștinței la doze terapeutice.

40.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Din punct de vedere farmacoterapic se pot distinge trei tipuri de durere: acută (de exemplu postoperatorie, traumatică), cronică (asociată cu boli neoplazice sau terminale), cronică de alte cauze (de exemplu boli reumatismale, neurologice etc.).

Opioidele se administrează în primele două tipuri de durere.

În durerea acută, în funcție de cauze și de intensitate, este util să se realizeze o "scară analgezică", care oferă posibilitatea obținerii unor efecte în trepte. În acest sens se administrează singure sau în asociere:

1. Neopioide (analgezice-antipiretice);
2. Opioides slabe;
3. Opioides forte;
4. Adjuvanți (psihotrope, antiinflamatoare etc.).

Pentru o durere slabă sau moderată se aplică treapta întâia, cu grupele 1±4. Durerea persistentă sau crescândă se tratează cu treapta a doua, cu grupele 2±1±4. Durerea foarte intensă necesită aplicarea treptei a treia, cu grupele 3±1±4.

În durerea cronică se recomandă administrarea regulată a analgezicelor potrivite, la intervale fixe (nu la cerere), ceea ce permite deseori obținerea de rezultate optime cu doze unitare mai mici și evitarea unor tulburări asociate. În bolile terminale se consideră corect a administra dozele necesare pentru suprimarea durerii, fără a se ține seama de dozele maxime.

b) Morfina este utilizată în durerile din stările terminale. Doza medie este de 5 mg la 4 ore, crescând, în funcție de efecte, până la 100 mg la 4 ore. Se poate asocia cu clorpromazină, cu efect antiemetic (când bolnavul prezintă grețuri și vărsături), dar și de potențare a analgeziei. Pentru combaterea constipației se asociază cu laxative. Administrarea se face de obicei oral.

Vârstnicii sunt mai sensibili la acțiunea analgezică a morfinei administrată intravenos. Dozele de morfină trebuie să fie mai mici la persoane cu insuficiență renală, decât la cele cu insuficiență hepatică sau cu funcții hepatice și renale normale. În insuficiența renală doza de morfină de 10 mg i.v. produce efect sedativ de 24 ore și mioză de 3 zile. Concentrații dozabile de morfină se pot menține 19 zile, cu o semiviață de 73 ore (față de 2-4 ore la normali).

c) Codeina are acțiune analgezică mai slabă decât morfina. Dozele echiactive sunt 5 mg morfină, 60 mg codeină, 300 mg aspirină, 500 mg paracetamol. Produce frecvent constipație accentuată. Doza de codeină, la vârstnici, trebuie să fie de cel mult 10 mg și să fie folosită cât mai rar la această categorie de bolnavi.

d) Petidina are eficacitate mai mică pe cale orală decât injectabilă (doze echiactive 200-400 mg: 100 mg). Produce frecvent, la vârstnici, stare confuzională. Se administrează numai în cazuri bine justificate, cu multă prudență.

e) Metadona are o semiviață lungă, putând produce fenomene de cumulare, la

administrare repetată. La vârstnici se folosește rareori, când morfina nu poate fi administrată.

f) Pentazocina este mai puțin activă pe cale orală decât injectabilă s.c. (doze echiactive 150 mg: 30-60 mg). Intervalul dintre prize (4-8 ore la adulți) poate fi mai mare pentru vârstnici. La vârstnici poate produce stări confuzionale. Se recomandă numai pentru tratamente de scurtă durată.

g) Butorfanol este de 5 ori mai activ decât morfina. Se administrează i.m., 1-4 mg la 3-4 ore.

h) Tramadol se administrează oral (50 mg), injectabil, i.m., s.c., i.v., (50-100 mg), rectal (100 mg). Nu se va depăși doza de 300 mg pe zi.

i) Fentanil, administrat la adulți în doză de 200 μ g inițial și 50 μ g la 20-30 minute, se administrează la vârstnici în doze reduse cu 50%.

41. ANALGEZICE - ANTIPIRETICE

41.1. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare:

- a) Derivați de acid salicilic (acid acetilsalicilic-aspirina, salicilamida)
- b) Derivați de pirazolonă (fenazona, salipirina, aminofenazona, metamizol, propifenazona)
- c) Derivați de anilină (paracetamol, fenacetina)
- d) Alte structuri (nefopam).

Substanțele analgezice-antipiretice au, în general, următoarele acțiuni:

- acțiune analgezică, mai evidentă în durerile somatice, cu sau fără componentă inflamatorie, mai slabă în durerile viscerale; este prezentă cu potență diferită, la toate substanțele;
- acțiune antipiretică, eficace în stări febrile; nu scad temperatura normală; este manifestă la primele trei grupe din clasificare;
- acțiune antispastică de tip musculotrop; este prezentă la unii derivați de pirazon;
- acțiune antiinflamatoare; se manifestă la derivați de acid salicilic și cei de pirazonă.

O mare parte din efectele analgezicelor-antipiretice sunt consecința influențării metabolismului prostaglandinelor.

Spre deosebire de opioide, analgezicele-antipiretice nu produc efecte sedative, somnolență și somn, nu au efecte periferice, asupra aparatului respirator, digestiv, cardiovascular.

Aspirina are absorbție bună orală, lentă și incompletă pe cale rectală; eliminare renală; $T_{1/2}$, 3-6 ore pentru doza de 0,5 g și 20-30 ore pentru doza de 4 g pe zi. Este analgezic, antipiretic, antiinflamator, antiagregant plachetar.

Metamizol se absoarbe bine oral și rectal; $T_{1/2}$, 7-10 ore. Este analgezic mai puternic decât aspirina și aminofenazona, slab antiinflamator, intens spasmolitic miotrop.

Propifenazona are absorbție bună oral și rectal. Este analgezic și antipiretic.

Paracetamol este bine absorbit oral și rectal; excreție renală, 3% netransformat; $T_{1/2}$, 2 ore; analgezic comparabil cu aspirina, antipiretic. Nu este antiinflamator și antispastic.

Nefopam (benzoxazocina, fenazocina) se absoarbe oral; $T_{1/2}$, 4 ore; excreție urinară,



5% neschimbat și prin fecale (8%): Este analgezic prin mecanism neclarificat. Nu influențează metabolismul prostaglandinelor. Are efecte anticolinergice și simpatomimetice.

41.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Analgezicele-antipiretice se deosebesc de opioide prin faptul că nu produc euforie, toleranță, dependență psihică sau fizică.

Toate substanțele produc, în măsură diferită, transpirații profuze, care sunt, în general, greu suportate de vârstnici.

Pentru a aprecia importanța acestora se va ține seama că umezirea unei cămăși se realizează cu pierderea a 200-300 ml apă.

Aspirina produce iritarea mucoasei gastrice cu pirozis, gastralgii, grețuri, vome, sângerări oculte sau evidente, hipocoagulare, retenție de sodiu și apă, deprimare cardiacă (la doze mari), agravarea astmului bronșic, erupții cutanate, euforie, tulburări de echilibru, diminuarea acuității auditive.

Metamizol poate produce erupții, leucopenie.

Propifenazona produce stări alergice, anemie, leucopenie, fenomene dispeptice.

Paracetamol produce erupții, neutropenie, purpură trombopenică, methemoglobinemie, necroză hepatică (la doze mari).

Nefopam poate produce grețuri, vărsături, amețeli, insomnie, cefalee, tulburări de vedere, hiposalivație, tahicardie, euforie, convulsii.

41.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

În această grupă medicamentele de primă alegere sunt aspirina și paracetamolul. Celelalte sunt de alternativă.

Substanțele pot fi administrate singure, în suferințe ușoare sau medii și asociate, în tulburări mai intense.

Asocierile pot realiza:

- un efect aditiv, folosind analgezice-antipiretice din grupe chimice diferite (de exemplu aspirină + paracetamol);
- un efect de potențare, asociind substanțe din alte grupe farmacodinamice (codeina, barbiturice, cafeina).

b) Indicațiile terapeutice au la bază tipurile de acțiuni menționate:

- acțiunea analgezică-antipiretică-antiinflamatoare este utilă în infecții acute virale ale aparatului respirator;
- acțiunea analgezică, uneori cu o componentă antiinflamatoare, este la baza prescrierii în nevralgii, mialgii, afecțiuni ortopedice (entorse, luxații, fracturi), dureri postoperatorii, cefalee;

- acțiunea analgezică-antispastică permite utilizarea în colici (renale, biliare).
- c) Aspirina este analgezic la doza de 300-500 mg de 2-3 ori pe zi. Efectul iritant gastric este diminuat dacă comprimatele se desfac în apă și se administrează după mâncare. La nevoie se asociază cu antiacide.
- d) Metamizol se administrează 0,50 g de 2-3 ori pe zi.
- e) Propifenazona se administrează 0,15-0,25 g de 2-3 ori pe zi.
- f) Paracetamol are doza uzuală de 0,50 g de 3-4 ori pe zi. Nu se va depăși doza de 3 g/24 ore. Vârstnicii care nu au avut suferințe hepatice în antecedente suportă adesea paracetamolul mai bine decât aspirina.
- g) Nefopam este utilizat în doze de 30 mg de 3 ori pe zi, în dureri acute și cronice.

42. ANTIEPILEPTICE

42.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

S-a exprimat opinia că nu există o epilepsie tardivă sau senilă. Anchete epidemiologice au stabilit însă caracterul bimodal al repartiției epilepsiei în raport cu vârsta, incidența globală anuală fiind 104/100000 după 60 ani și prevalența 0,4% (39). Pe un lot de 100 persoane având peste 65 ani, Jeandel și colab. (39) au evidențiat că 61% prezentau crize epileptice parțiale, secundar generalizate în 41% din cazuri. Etiologia, lămurită în trei sferturi din cazuri, este reprezentată de: patologia cerebro-vasculară (36%), atrofie-demență (16%), metabolică și toxică (13%).

Cauzele convulsiilor la vârstnici sunt multiple (10):

- boli cerebrale: boli cerebrovasculare, neoplasme (primare și secundare), boala Alzheimer și alte cauze nevasculare ale degenerării cerebrale, hematom subdural, post-traumatice, infecțioase sau post-infecțioase (meningită, encefalită, abces);
- boli cardiovasculare: tahiaritmii, atacuri Stokes-Adams;
- metabolice: insuficiență renală, insuficiență hepatică, hipoglicemie, diabet hiperosmolar, hipocalcemie, tulburări hidro-electrolitice, mixedem, hipoxie, hipercapnie;
- toxice: medicamente și întreruperea unor medicamente, alcool și întreruperea alcoolului;
- idiopatice.

42.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare:

- a) Barbiturice și derivați (fenobarbital, primidona);
- b) Hidantoine (fenitoina);
- c) Derivați de oxazolidine (trimetadiona);
- d) Derivați de succinimide (etosuximida, morsuximida);
- e) Derivați de benzodiazepine (clonazepam);
- f) Derivați de carboxamidă (carbamazepina);
- g) Derivați de acizi grași (acid valproic, valpromid);
- h) Alte structuri (clometiazol).

Substanțele antiepileptice suprimă sau diminuează intensitatea convulsiilor din diferite stări patologice (epilepsie, tumori intracraniene, edem cerebral etc.). Medicamentele de uz curent, la vârstnici, sunt fenitoina, carbamazepina, valproatul de sodiu. În starea de rău epileptic sunt utilizate diazepam sau clometiazol.

Fenitoina se absoarbe bine digestiv, este metabolizat în proporții reduse; eliminare urinară; $T_{1/2}$, 12-36 ore. Concentrația de echilibru (steady-state) se atinge în 5-7 zile. Scăderea efectului apare la 5-7 zile de la întreruperea administrării. Este antiepileptic fără a produce deprimare generală a SNC. Scade secreția gastrică și diureza, deprimă reflexele vestibulare, este antiaritmie cardiac.

Carbamazepina are absorbție digestivă bună, biotransformare completă; $T_{1/2}$ inițial 36 ore, scade la 20 ore după administrare regulată timp de o lună. Este antidiuretic în diabetul insipid hipofizar.

Valproatul de sodiu se absoarbe digestiv, atingând pic-ul plasmatic la o oră după formele farmaceutice cu absorbție gastrică și la 3-7 ore după formele enterosolubile; eliminare predominant renală; $T_{1/2}$, 8-15 ore. Efectul anticonvulsivant plener apare după circa 2 săptămâni de administrare regulată.

Valpromid este amida acidului valproic cu proprietăți asemănătoare acestuia.

Clometiazol este bine absorbit oral, cu pic-ul seric la 15-45 minute după ingestie; biodisponibilitate 30%; excreție urinară ca metaboliți. Farmacocinetica este modificată la vârstnici. După o doză orală de 600 mg, nivelele plasmatică sunt de peste cinci ori mai mari decât la tineri. $T_{1/2}$ este puțin modificat, după administrare orală, deși este crescut după injectare i.v. Explicația ar consta în mari variații individuale. Este un hipnotic și sedativ, anticonvulsivant.

42.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Fenitoina produce efecte adverse la circa 15% din cei tratați: amețeli, somnolență, nervozitate, tremurături, dureri oculare, nistagmus, tulburări ale vederii, confuzie, halucinații, ataxie, căderi, dizartrie, gastralgii, disfagie, hematemă, icter, osteomalacie, anemie (prin efect antifolic), erupții, febră.

Carbamazepina poate produce amețeli, somnolență, ataxie, diplopie, nistagmus, anorexie, grețuri, edeme, anemie, leucopenie.

Valproatul de sodiu poate produce fenomene hepatotoxice, tulburări hemoragice, somnolență, hiperexcitabilitate, tulburări motorii, grețuri, vome, diaree, hiperglicemie, cefalee, insomnie, erupții.

Clometiazol poate produce congestie nazală și conjunctivală, cefalee, grețuri, vome, hipotensiune arterială, febră, tuse, aritmii cardiace, alergii.

42.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Antiepilepticele sunt indicate în crize convulsive acute (apărute în contextul unei suferințe acute, la oprirea ingestiei de etanol la alcoolici etc.), în epilepsie, în alte tipuri de convulsii. Substanțele pot fi utile ca tratament preventiv după un traumatism cranian, după o operație pe creier.

Inițial se aplică monoterapie cu fenitoină, carbamazepină sau valproat de sodiu. Cazurile care nu pot fi controlate satisfacător necesită asocieri de anticonvulsivante.

Doza se stabilește individual, prin tatonare. Se începe cu doze mici care se cresc treptat, ajungându-se la doza de întreținere în 2-4 săptămâni.

Ritmul administrării este dependent de T_{1/2}.

Dacă în decurs de 2-3 ani nu se produc crize epileptice se încearcă reducerea dozelor administrate și eventual întreruperea administrării.

Status epilepticus se tratează cu diazepam sau clometiazol i.v.

b) Fenitoina, inițial 200 mg, într-o priză zilnică; doza maximă, la vârstnici, 300 mg pe zi.

c) Carbamazepina, inițial 200 mg pe zi, apoi gradat 600-1200 mg pe zi, repartizată în 2-3 prize.

d) Valproat de sodiu, inițial 400 mg pe zi, apoi 200-500 mg de 3 ori pe zi. În marele rău epileptic pot fi necesare doze de 200 mg de 5-6 ori pe zi.

e) Clometiazol, în status epilepticus, i.v., 40-100 ml sol. 0,8% administrată în 5-10 minute.

f) Interacțiuni.

- Fenitoina are efectele accentuate de anticoagulante orale, alcool, cloramfenicol, clonazepam, cimetidină, *disulfiram*, *dopamină*, imipramină, *izoniazid*, fenilbutazonă, sulfamide, ac. valproic.

Scad efectele fenitoinci alcoolul, carbamazepina, diazoxid, ac.folic, piridoxina, *teofilina*.

Fenitoina scade efectele substanțelor carbamazepina, anticoagulante orale, corticosteroizi, diazoxid, *disopiramida*, *doxicilina*, estrogeni, furosemid, haloperidol, levodopa, petidina, chinidina, *teofilina*, T₃ și T₄.

- Carbamazepina are efecte crescute de cimetidină, eritromicină, *izoniazidă*, litiu, propoxifen, alcool.

Scad efectele carbamazepinei fenitoina, verapamil, diltiazem.

Carbamazepina scade efectele substanțelor anticoagulante orale, *doxicilina*, fenitoina, etosuximida, clonazepam, ac.valproic, *teofilina*.

- Ac.valproic are efectele crescute de antiacide, salicilați.

- *Clonazepam* poate precipita status epilepticus. Cu fenitoina crește incidența convulsiilor.

43. ANTIPARKINSONIENE

43.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Parkinsonismul formează, împreună cu demența, epilepsia și bolile cerebrovasculare, cele mai comune suferințe neurologice la vârstnici. Prevalența este de 1/1000 pe întreaga populație și crește cu vârsta, ajungând la 2% la oameni peste 80 de ani (10).

Manifestările bolii (hipertonie musculară, hipokinezic, tremor), sunt consecința tulburării echilibrului normal dintre sistemul colinergic (hiperactiv, cu exces relativ al acetilcolinei) și cel dopaminergic (prin carența dopaminei) în zonele subcortice implicate în controlul tonusului muscular.

Cauzele parkinsonismului sunt: boala Parkinson idiopatică și parkinsonismul secundar (postencefalitic, aterosclerotic, medicamentos). În ultima categorie, se înscriu bolnavii supuși tratamentului cu neuroleptice din grupele fenotiazine și butirofenone. La unii bolnavi vârstnici, manifestările sindromului parkinsonian se pot menține până la 2 ani de la oprirea administrării neurolepticelor menționate.

În evaluarea corectă a incapacității fiecărui bolnav trebuie luate în considerare, alături de tulburările motorii și alte aspecte ale bolii, îndeosebi depresia și demența.

43.2. FARMACODINAMIE, FARMACOGRAFIE

Clasificare

a) Anticolinergice:

- Amine terțiare (trihexifenidil, dextetimid);
- Esteri ai tropinei (atropina, scopolamina).

b) Dopaminergice:

- Dopa și derivați (levodopa)
- Derivați de adamantan (amantadina)
- Agoniști dopaminici (bromocriptina, piribedil, lergotril, lisurid, pergolid)
- Inhibitori ai monoaminoxidazei (selegilina).

Antiparkinsonienele pot ameliora clinic tulburările sindromului, tinzând să restabilească echilibrul dintre sistemele colinergic și dopaminergic.

Trihexifenidil are absorbție bună orală. Acțiunea se manifestă evident la o oră după administrare. Este anticolinergic cu efecte centrale pronunțate.

Dextimid este un antimuscarinic cu acțiune asemănătoare trihexifenidilului, dar de lungă durată.

Levodopa este absorbită oral, la vârstnici mai bine decât la tineri, cu o biodisponibilitate mai mare, traversează bariera hematoencefalică. Este transformată în dopamină, fiind precursorul acesteia. Transformarea este catalizată de dopa-decarboxilază. Substanțele inhibitoare ale dopa-decarboxilazei (carbidopa, benserazida), împiedică trecerea de la levodopa la dopamină în sânge, crescând astfel eficacitatea levodopei. Levodopa are picul plasmatic la 30-120 minute și T_{1/2}, 1-2 ore.

Amantadina se absoarbe oral, lent dar complet, cu pic plasmatic la 2-8 ore. Acțiunea este maximă la 2-4 ore și durează 4-8 ore; excreție urinară, 90% nemodificată. Diminuarea clearance-ului renal determină creșterea concentrațiilor plasmatice la persoane peste 65 ani. T_{1/2} este de circa 14 ore la tineri și ajunge la dublu la bolnavi de 60-70 ani.

Bromocriptina se absoarbe aproape complet din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de 6% și se excretă biliar, cu circuit enterohepatic și renal (70%), mai ales ca metaboliți; T_{1/2}, 3 ore. Durata acțiunii 3-10 ore, pentru doze sub 50 mg și 6-10 ore, pentru doze mai mari.

Lisurid se absoarbe oral (30-60%) cu pic-ul după 1/2 oră și durata efectului de circa 6 ore.

Selegilina este bine absorbită oral și traversează bariera hemato-encefalică; excreție urinară (63% ca metilamfetamină, 15% ca amfetamină).

43.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Trihexifenidil produce cefalee, amețeli, tulburări ale vederii, hiposalivație, grețuri, constipație, epigastralgie, dezorientare, confuzie, agitație, delir, retenție urinară, agravarea glaucomului. Tulburările cunoștinței, produse de anticolinergice la vârstnici, se manifestă mai ales la cei cu deficiențe mentale preexistente.

Levodopa produce anorexie, grețuri, vome, hipotensiune ortostatică, aritmii cardiace, agitație, dezorientare, fenomene depresive, diskinezie (mișcări involuntare, mai ales la față, cap, membre), trombopenie, leucopenie, creșterea transaminazelor serice, ureei, ac.uric. Riscul tulburărilor psihice este mai mare la bolnavi cu dereglări mentale anterioare.

Amantadina determină insomnie, amețeli, ataxie, scăderea reflexivității, creșterea GOT serice, edeme declive, rar insuficiență cardiacă, convulsii, confuzie. Efectele adverse sunt dependente de doză.

Bromocriptina produce hipotensiune ortostatică, grețuri, constipație, halucinații, tulburări de personalitate, ulcer gastric, diplopie, miopie, extrasistole, infiltrate pulmonare și pleurezie.

Lisurid produce grețuri, vome, cefalee, somnolență, amețeli, mialgii, tahicardie, hipotensiune ortostatică.

Selegilina poate produce grețuri, hipotensiune, halucinații, diskinezie.

44.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

S-a recomandat ca tratamentul medicamentos în boala Parkinson să fie început când apar semne de incapacitate, ca urmare a tulburărilor caracteristice bolii.

Pentru alegerea medicamentelor s-au elaborat diferite criterii. În tabelul nr.41 este indicat un astfel de exemplu.

Tabelul nr.41

Criterii clinice pentru farmacoterapia antiparkinsoniană (Ziegler, Recondo, 1992)

Forme cu tremur

- Înainte de 65 ani: - anticolinergice sau piribedil
 - apoi L-dopa + agonist dopaminic
- Între 65-70 ani: - după starea intelectuală a bolnavului
 - anticolinergice prudent, piribedil
 - sau L-dopa de la început
- După 70 ani: - L-dopa, monoterapia, doze mici inițial, crescând lent
 - piribedil
 - fără anticolinergice

Forme akineto-hipertone

- Înainte de 70 ani: - amantadina
 - apoi agonist singur sau L-dopa (+agonist DA)
- După 70 ani: - L-dopa, monoterapie, crescând lent
 - se evită agoniști DA, amantadina, anticolinergice

Tratamentul medicamentos permite ameliorări la 60-80% din bolnavi, care devin apti să circule, să se îngrijească de ei înșiși, eventual să efectueze anumite activități. Durata tratamentului este nedefinită. Pentru o substanță, administrarea se menține cât timp se păstrează eficacitatea, fără efecte adverse intolerabile. Întreruperea administrării unei substanțe nu se face brusc. Trecerea de la o substanță la alta se realizează în mai mult zile.

b) Trihexifenidil se administrează inițial 1-2 mg de 3 ori pe zi, crescând treptat, în funcție de efect, până la 2 mg de 4 ori pe zi. Se va acorda atenție contraindicațiilor, îndeosebi gluacom, adenom de prostată, constipație.

c) Levodopa se folosește rar singură, de obicei asociată cu un inhibitor al dopa-decarboxilazei. Inițial se administrează 62,5 mg de 2-3 ori pe zi, crescând treptat, la intervale de 5-7 zile. Doza maximă, la vârstnici, este de 750-1000 mg pe zi, repartizată în cel puțin trei prize, la mese.

În timpul tratamentului cu levodopa apar variații mari ale intensității acțiunii. Pentru diminuarea acestora s-au făcut diferite recomandări, menționate în tabelul nr.42.

Tabelul nr.42

Mijloace de a neutraliza fluctuațiile eficacității antiparkinsonienelor (Guillard, 1992)

- Repartiția dozei zilnice de levodopa în mai multe prize.
- Introducerea unui alt antiparkinsonian: amantadina, bromocriptina, lisurid. Bromocriptina (15-60 mg) are efecte favorabile asupra fluctuațiilor și permite reducerea dozei zilnice de levodopa.
- Levodopa retard, în doză de 30-50% mai mare decât preparatele obișnuite. Efectul favorabil apare după circa 15 zile de administrare a formei retard.
- Selegilina.
- Dieta fără proteine, înainte de orele 17. Efectul se manifestă după circa 15 zile.
- Apomorfina, precedată de domperidon, pentru suprimarea efectului ei vomativ, utilă în cazuri cu blocaje akinetice rezistente. Se fac injecții s.c., la începutul blocajului. Tratamentul se aplică în spital.

d) Amantadina este activă la circa două treimi din cazurile de parkinsonism, în toate formele clinice. Eficacitatea diminuează după 6-12 luni. Doza medie, la vârstnici, este de 100 mg pe zi. La doze de 300-400 mg apar frecvent efecte adverse la nivelul SNC.

e) Bromocriptina este folosită mai ales în cazurile când levodopa nu poate fi administrată sau este ineficace. Inițial se dă 1 mg seara, crescând la 2,5 mg de 3 ori pe zi, la 4 săptămâni. Doza de întreținere este între 7,5-15 mg pe zi, în 3-5 prize. Utilizarea ei la vârstnici este limitată datorită producerii de efecte adverse (confuzie, grețuri, hipotensiune ortostatică).

f) Lisurid se administrează 0,2-5 mg pe zi, în 2-3 prize. Doza de 1 mg are efecte comparabile cu 12-15 mg bromocriptina.

g) Selegilina inițial se dau 5 mg dimineața, ulterior se crește treptat până la 10 mg dimineața. Se asociază cu levodopa, singur sau împreună cu inhibitori de decarboxilază, permițând ameliorări la 50-66% din bolnavi, reducerea dozelor de levodopa cu până la 30% și diminuarea efectelor adverse ale acesteia.

44. ANTIPSIHOTICE (NEUROLEPTICE)

În acest capitol sunt prezentate numai medicamentele utilizate în tratamentul tulburărilor de comportament și stărilor confuzionale, întâlnite în practica de medicină generală și a diferitelor specializări. Nu se au în vedere toate neurolepticele, folosite în tratamente psihiatrice de specialitate.

44.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Existența unei stări confuzionale impune stabilirea cauzei (cauzelor). Printre cele mai frecvente trebuie avute în vedere: efecte adverse ale unor medicamente (glucozizi digitalici, rezerpina, metildopa, sedative, tranchilizante, antidepresive triciclice etc.), tulburări neurologice (de exemplu leziuni intracraniene, accidente vasculare cerebrale progresive); scăderea fluxului sanguin cerebral (hipotensiune arterială, insuficiență circulatorie cerebrală, tromboză cerebrală); infecții (pneumonie, infecții urinare, meningită etc.); boli endocrine și/sau metabolice (suferințe tiroidiene, hipopotasemie); anemie; tulburări psihiatrice (stări depresive, anxietate, agitație în cadrul unei demențe).

44.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Dintre neuroleptice sunt folosite, în mod curent, clorpromazina, tioridazina, haloperidol. În unele situații sunt utile anxiolitice (cap.45), hipnotice (cap.46), antidepresive (cap.47).

Neurolepticele scad tonusul SNC, încetinesc cursul gândirii, diminuează tensiunea nervoasă și hiperexcitabilitatea, sunt sedative, la doze mari produc somnolență, produc neutralitate afectivă și emoțională, diminuează activitatea motorie, agitația, agresivitatea, au acțiune antipsihotică.

Din punct de vedere farmacocinetic, $T_{1/2}$ al fenotiazinelor este mai mare la vârstnici. Proporția moleculelor care circulă legate de proteinele plasmatică este mai mică, crescând fracțiunea liberă și, deci, acțiunea farmacodinamică.

Clorpromazina se absoarbe parțial din tubul digestiv, cu biotransformare intensă în

peretele intestinal și în ficat și o biodisponibilitate de 25-30%; pic plasmatic la 3-4 ore după administrare orală și la 1-2 ore după injectare i.m. Este biotransformată în ficat, procesul fiind încetinit în inaniție. Se elimină lent prin urină, după o singură administrare, excreția fiind completă în câteva zile; $T_{1/2}$, 2-31 ore.

Pe lângă acțiunile de tip neuroleptic, comune grupului, clorpromazina are efecte anticolinergice, alfa-adrenolitice, antiemetice.

Levomepromazina are absorbție digestivă rapidă, concentrații sanguine joase și persistente datorate fixării în țesuturi. Este tipul de neuroleptice sedativ. Intens anxiolitic, scade agitația psiho-motorie mai intens decât clorpromazina. Are efecte antidepresive, este antiemetic mai slab decât clorpromazina, este anticolinergic, simpatolitic, antihistaminic, hipotermizant.

Tioridazina este bine absorbită oral. Unii metaboliți (mesoridazina, sulforidazina) sunt activi farmacodinamic. $T_{1/2}$, 6-40 ore, poate ajunge de 2 ori mai mare la unii vârstnici. Este neuroleptic sedativ, cu efecte antidepresiv, antiemetic, anticolinergic și alfa-adrenolitic.

Haloperidol se absoarbe repede și aproape complet din tubul digestiv. Pic-ul plasmatic se realizează după 2-6 ore. Excreție urinară, 40% în primele 5 zile. Cantități semnificative pot fi evidențiate în ser la o săptămână după o singură administrare. Persistă în sânge până la o lună. Este neuroleptic incisiv major, halucinolitic, antidelirant.

44.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Neurolepticele produc, în general, sindrom extrapiramidal, akatizie, diskinezie, căderi, tulburări de termoreglare, efecte adverse vegetative, alergii, tromboză, leucopenie.

Neurolepticele produc mai frecvent, la vârstnici, hipotensiune arterială, constipație, hiposalivație, tulburări extrapiramidale, retenție sau incontinență urinară, ileus paralytic, tulburări pigmentare retiniene, glaucom.

Neurolepticele, uneori și tranchilizantele produc, la vârstnici, efecte paradoxale, manifestate prin creșterea anxietății, rareori delir.

Clorpromazina produce efecte adverse la peste 15-30% din cei tratați: astenie, somnolență, hipotensiune arterială, erupții cutanate, purpură trombopenică, agranulocitoză, tulburări oculare.

Levomepromazina produce astenie, somnolență, amețeli, hipotensiune mai redusă și tahicardie mai mică decât clorpromazina, sindrom parkinsonian rar.

Tioridazina produce efecte adverse asemănătoare clorpromazinei, dar de intensitate și incidență mai mici. Are efect cardiotoxic, produce tulburări de pigmentare (mai ales la nivelul pielii și ochilor).

Haloperidol produce efecte adverse, mai ales la vârstnici și la debili: hipotensiune arterială (uneori severă), tahicardie, stări depresive (în tratament prelungit). Sindromul parkinsonian este mai frecvent decât la fenotiazine. După administrare prelungită produce

diskinezie tardivă. La hipertiroidieni produce fenomene neurotoxice grave cu rigiditate, dispnee, cianoză.

44.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale

În prezența unei stări confuzionale sau a unei tulburări de comportament se face o examinare completă a bolnavului, urmărindu-se decelarea cauzei simptomului.

Dacă se descoperă boli organice, acute sau cronice, se face tratamentul specific, realizându-se adesea dispariția tulburării de comportament. În cazul unor tratamente anterioare, care ar putea fi corelate cu tulburările de comportament, oprirea administrării permite înțelegerea dereglărilor. Se cercetează starea socială a bolnavului.

Când nu se descoperă cauze, care pot beneficia de tratament specific, se recurge la medicație simptomatică. Bolnavii agresivi, cu agitație acută, trebuie tratați cu un tranchilizant activ, pentru a fi posibil un examen clinic complet. Pentru cei cu agitație permanentă, ușoară sau medie, medicamentele de elecție sunt fenotiazinele (tioridazina, clorpromazina). Stările depresive se tratează adecvat.

În administrarea neurolepticelor, la vârstnici, trebuie să se aibă în vedere că (34):

- substanțele pot influența cunoștința, excitabilitatea vegetativă și utilizarea oxigenului;
- doze mari, utilizate în psihiatrie, sunt rar recomandate, apărând frecvent hipotensiune arterială și hipoxie;
- asocierea cu alte medicamente determină adesea interacțiuni periculoase.

Dozele de antipsihotice, la vârstnici, trebuie individualizate și vor fi mai mici decât la tineri. Nu se va urmări imobilizarea totală.

Pentru administrarea neurolepticelor la vârstnici sunt preferate preparatele lichide.

Bolnavii care primesc neuroleptice trebuie să fie bine hidratați și atent supravegheați (întrucât fac frecvent hipotensiune ortostatică și căderi).

b) Clorpromazina se administrează la vârstnici în cazuri bine justificate. În cazuri acute se injectează i.m. 6,25-25 mg.

c) Levomepromazina are efecte anxiolitice utile la vârstnici. Doza de 2 mg inițial, seara, poate fi crescută până la 6-10 mg pe zi.

d) Tioridazina se administrează oral 10-50 mg de 3 ori pe zi. Dacă este nevoie și de un efect hipnotic se administrează seara 50-100 mg. Se poate asocia cu co-dergocrina (1,5 mg de 3 ori pe zile) la bolnavi cu sindrom organic cerebral cu excitație psihomotorie; în epilepsie 50-100 mg pe zi; în alcoolism cronic 25-100 mg pe zi, 3-5 săptămâni.

e) Haloperidol este indicat în stări de agitație, agresivitate, manie, halucinații. Este bine suportat de bolnavi cu insuficiență cardiacă. Doza medie este de 0,5-1,5 mg de 3 ori pe zi, oral; în agitație 5 mg i.m. Asocierea cu prometazină ar atenua simptomele extrapiramidale (Orthmayr, citat de 34).

45. ANXIOLITICE

45.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Anxietatea poate apărea la oameni aparent sănătoși, ca o reacție normală la stres, când este de scurtă durată și de mică intensitate. Se întâlnește frecvent și cu intensitate mai mare în boli psihiatrice (inclusiv în boli depresive) și medicale sau chirurgicale. Simptomele sunt complexe, de ordin psihic (sentiment torturant de opresiune, sau nesiguranță, agitație internă, tensiune nervoasă, frică fără obiect, anticiparea unui pericol rău definit, pierderea controlului în anumite situații), psihomotor (trăsături particulare ale feței, agitație sau inhibiție psihomotorie), neurovegetativ (midriază, paloare, transpirații profuze, tahicardie, tahipnee, hiposalivație, diaree, anorexie, insomnie, hipertensiune arterială, hiperglicemie etc.). Aceste simptome se însoțesc adesea de dificultăți de concentrare și de memorizare, imposibilitatea de destindere, iritabilitate, dramatizare, tulburări de somn.

Pentru orientarea terapeutică este important diagnosticul diferențial între anxietate și depresie.

45.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

- a) Derivați de benzodiazepine (clordiazepoxid, diazepam, oxazepam, medazepam, bromazepam, clobazam, tofisopam, lorazepam).
- b) Derivați de difenilmetan (hidroxizina).
- c) Carbamați (meprobamat).
- d) Derivați de dibenzociclooctadienă (benzocetamina).
- e) Derivați de azaspirodecandionă (buspirona).
- f) Alte anxiolitice.

Benzodiazepinele pot fi clasificate în funcție de semiviața eliminării: a) lungă (peste 50 ore), clordiazepoxid, diazepam, clorazepat, flurazepam, clonazepam; b) intermediară (10-50 ore), clobazam, flunitrazepam, nitrazepam; c) scurtă (sub 10 ore), lorazepam, alprazolam, oxazepam, temazepam, triazolam.

Anxioliticele reduc starea de tensiune psihică, liniștesc stările de agitație și de excitație psiho-motorie, ameliorează tulburările de comportament, echilibrează comportarea afectivă și reacțiile emoționale. Sunt miorelaxante, anticonvulsivante, au

efecte slabe sau absente vegetative, dar pot ameliora tulburările SNV consecutive anxietății, potențează alte inhibitoare ale SNC (hipnotice, anticonvulsivante).

În general, benzodiazepinele prezintă unele modificări ale farmacocineticii la vârstnici, rezultate din diminuarea biotransformărilor hepatice și a eliminării renale și din creșterea volumului de distribuție. $T_{1/2}$ crește cu 50-150% între 30-70 ani. Cea mai mare creștere se înregistrează între 60-70 ani. Influențele cele mai mici se produc la oxazepam și lorazepam.

Și efectele farmacodinamice ale benzodiazepinelor se modifică cu vârsta. Acțiunea sedativă apare la concentrații plasmatice mai mici.

Clordiazepoxid se absoarbe lent digestiv, cu atingerea pic-ului plasmatic după mai multe ore; eliminare renală lentă, 50% în 8-20 ore. Efectul durează 6-10 ore; $T_{1/2}$, 7-15 ore.

Este puternic anxiolitic, sedativ și hipnoinductor mediu, slab miorelaxant și anticonvulsivant.

Diazepam este bine absorbit digestiv. Absorbția este evident mărită prin ingerare concomitentă de alcool; pic plasmatic la o oră; biotransformare aproape totală, mai lentă la vârstnici, în insuficiența hepatică; eliminare renală, lentă. Administrarea repetată determină cumularul sa și a principalului său metabolit, activ, desmetildiazepam (nordazepam). După circa 7 zile de administrare regulată se realizează steady-state și efectul maxim anxiolitic. $T_{1/2}$, 20 ore la tineri de 20-30 ani, poate ajunge la 85 ore la 60-80 ani.

Este puternic sedativ, hipnoinductor, miorelaxant și anticonvulsivant; anxiolitic mediu. Are efect slab anticolinergic. Nu este antidepresiv.

Oxazepam este bine absorbit digestiv. Nu produce metaboliți activi. Are cumulare redusă sau absentă. Este anxiolitic asemănător cu diazepamul, mai puțin activ; slab miorelaxant.

Medazepam se absoarbe bine digestiv, cu pic plasmatic la 1-3 ore; biotransformat în proporții mari; excreție urinară (63%) și prin fecale (22%); $T_{1/2}$, 1-2 ore.

Este puternic anxiolitic, cu echilibrare neurovegetativă; slab sedativ, hipnoinductor, miorelaxant, anticonvulsivant; slab anticolinergic.

Bromazepam este complet absorbit digestiv cu pic plasmatic la 1-4 ore; $T_{1/2}$, 8-19 ore.

Clobazam are absorbție rapidă orală, biotransformare importantă, unii metaboliți fiind activi; $T_{1/2}$, 20 ore.

Este anxiolitic, sedativ, miorelaxant.

Tofisopam este absorbit repede digestiv; $T_{1/2}$, 6-8 ore. După administrare repetată, echilibrul sanguin se atinge în 3-4 zile, iar eliminarea completă se realizează după 2-3 zile de la ultima doză. Este anxiolitic și sedativ. Nu este miorelaxant, anticonvulsivant.

Lorazepam se absoarbe repede digestiv, cu pic plasmatic la 2 ore; inactivat rapid în metaboliți inactivi.

Este anxiolitic și miorelaxant.

Hidroxizina are absorbție digestivă bună, cu latență 15-30 minute, durata acțiunii 4-6 ore.

Este anxiolitic, miorelaxant, antiemetic, antispastic (musculotrop și anticolinergic), adrenolitic.

Meprobamat se absoarbe bine din tubul digestiv, cu pic plasmatic la 1-2 ore; eliminare urinară, 10% în primele 3 ore, complet în 48 ore. Efectul unei doze durează 4-6 ore; $T_{1/2}$, 6-16 ore. Produce inducție enzimatică.

Este anxiolitic, miorelaxant, anticonvulsivant. Nu influențează SNV.

Benzoctamina are absorbție digestivă bună cu pic plasmatic la o oră; $T_{1/2}$, 2-3 ore.

Este anxiolitic și reechilibrant neurovegetativ, miorelaxant.

Buspirona este bine și repede absorbită digestiv, cu o proporție mare de biotransformare la primul pasaj hepatic.

Nu s-au semnalat modificări farmacocinetice corelate cu vârsta, după una sau mai multe administrări.

Are efecte anxiolitic, dopaminergic, antiserotoninic, miorelaxant, anticonvulsivant.

45.3. FARMACOTOXICOLOGIE

În general, benzodiazepinele sunt bine tolerate de vârstnici, la doze adecvate. Administrarea prelungită dezvoltă toleranță și dependență fizică, cu sindrom de abstenență la întreruperea bruscă. Substanțele pot produce somnolență, amețeli, astenie, ataxie, tulburări vestibulare, mai frecvente la vârstnici. Rareori produc anxietate, stări depresive, reacții de furie, rash, urticarie. La pulmonari cronici pot agrava disfuncția respiratorie. Benzodiazepinele pot produce tulburări de memorie, care pot genera stări de confuzie, îndeosebi la bătrâni, cu scăderea memoriei legată de vârstă.

Efectele adverse ale tuturor anxioliticelor sunt accentuate de alcool, la doze mari ale acestuia, putându-se ajunge la comă. Toate substanțele produc diminuarea reflexivității și somnolență, care favorizează căderile.

Clordiazepoxid produce hipotonie musculară, grețuri, constipație, erupții, deprimarea reflexivității.

Diazepam, în administrare i.v., produce hipotensiune arterială, tulburări respiratorii și sechele ale hipoxiei (mai ales la vârstnici, la cei cu ateroscleroză, cu insuficiență respiratorie și dacă injecțiile sunt făcute prea repede, cu doze mari, în asociere cu alte inhibitoare SNC). În administrare i.v. poate produce tromboflebită, care se complică cu embolie.

Medazepam produce somnolență (mai frecventă la vârstnici), hiposalivație, diaree sau constipație.

Hidroxizina produce rar astenie, hiposalivație, grețuri, cefalee, amețeli, somnolență, scăderea atenției, hipotensiune, alergii.

Meprobamat poate produce somnolență, amețeli, grețuri, vome, diaree, tulburări de acomodare oculară, trombopenie, anemie, urticarie, edem angioneurotic.

45.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Existența unei stări anxioase impune analiza duratei și intensității ei, având în vedere că, în anumite limite, este implicată în echilibrul psihic al omului, având un rol adaptativ și determinând modificarea adecvată a comportamentului.

Farmacoterapia sindromului anxios se instituie când acesta determină o suferință evidentă, incompatibilă cu o viață normală sau când devine insuportabil prin intensitate și durată.

Indicațiile terapeutice ale benzodiazepinelor sunt legate de principalele acțiuni farmacodinamice, anxiolitică, sedativ-hipnotică, miorelaxantă, anticonvulsivantă. Pentru fiecare indicație se alege substanța care manifestă mai intens acțiunea corespunzătoare, în funcție de spectrul farmacodinamic. Al doilea criteriu de alegere este profilul farmacocinetic.

În sindromul anxios, tratamentul de elecție se face cu clordiazepoxid, diazepam, medazepam. Cazurile mai grele necesită fenotiazine, la început în doze mici, tranchilizante. Ca alternativă se folosește meprobamat, cu mențiunea că, la vârstnici, poate produce stări confuzionale. Acestea pot fi evitate, începându-se tratamentul cu doze mici, de exemplu 200 mg o dată pe zi, care pot fi crescute treptat. Dacă anxietatea este un simptom al stării depresive, se impune administrarea de antidepressive triciclice, care dau rezultate bune.

Pentru a evita toleranța și dependența, tratamentul trebuie să fie cât mai scurt posibil (2 săptămâni), efectuat cu substanțe având durată scurtă de acțiune. Când este nevoie de o durată mai mare, tratamentul va fi întrerupt de pauze de 2-4 săptămâni. Dacă nu apare ameliorare evidentă după prima săptămână, continuarea tratamentului este nejustificată.

În ceea ce privește dozele benzodiazepinelor la vârstnici, substanțele la care, în principiu, cantitățile trebuie să fie mai mici decât la tineri, sunt diazepam, nitrazepam, midazolam, lorazepam, oxazepam.

Anxioliticele nu sunt eficace în accese de panică, fobii, obsesii, care răspund favorabil la antidepressive sedative.

Anxioliticele pot fi administrate ca adjuvante în boli psihosomatice ca și în prevenirea acceselor de tahicardie, astm bronșic, colită ulceroasă.

În principiu, anxioliticele nu se asociază între ele.

b) Clordiazepoxid, se administrează oral, 5 mg de 1-3 ori pe zi.

c) Diazepam, se administrează oral, 2 mg de 1-3 ori pe zi. Agitația psihomotorie și anxietatea intense pot necesita doze mai mari. În administrare prelungită este suficientă o singură priză zilnică.

d) Oxazepam se administrează oral, 5-10 mg de 3-4 ori pe zi.

e) Medazepam, clobazam se administrează 5-10 mg de 2-3 ori pe zi.

f) Bromazepam se administrează 1,5-2 mg de 2-3 ori pe zi.

g) Tofisopam se administrează 25-50 mg de 1-3 ori pe zi.

h) Lorazepam se administrează 1-1,5 mg de 2-3 ori pe zi.

- i) Hidroxizina se administrează 12,5-25 mg de 1-3 ori pe zi.
- j) Meproamat se administrează 200-400 mg de 1-3 ori pe zi.
- k) Benzotamina se administrează 5-10 mg de 1-3 ori pe zi.
- l) Buspirona se administrează 2,5-5 mg de 3 ori pe zi, iar doza poate fi crescută până la 50 mg pe zi.

46. HIPNOTICE ȘI SEDATIVE

46.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Somnul organismului uman are cinci stadii, din care patru pentru somnul lent și unul pentru somnul paradoxal. Stadiile 1 și 2 ale somnului cu unde lente constituie somnolența și somnul lent ușor. Stadiile 3 și 4 constituie somnul lent profund. Există o variabilitate individuală a duratei somnului ca și mai multe treziri sau reacții de trezire în cursul unei nopți normale.

Nevoia de somn scade permanent, în timpul vieții, de la naștere la bătrânețe. În același timp, la vârstnici este diminuat somnul având profunzimea stadiilor 3 și 4, iar trezirile nocturne sunt mai lungi. Persoanele care sesizează aceste modificări și le interpretează ca fenomene patologice își creează îngrijorări nejustificate.

Mai importantă decât durata este calitatea somnului și aceasta se apreciază prin tonusul general observat la trezire.

Hiposomnia, la vârstnici, poate avea cauze diverse: vezica urinară sau rectul încărcate, foamea, ambianța prea rece sau prea caldă, pat neconfortabil, stări hipoxice, dureri. Insuficiența cardiacă la bătrâni poate avea ca prim și singur simptom hiposomnia. Frecvent, cauza hiposomniei sunt stările depresive.

În funcție de timpul când se manifestă, hiposomnia poate fi:

- inițială (tulburări de adormire, în anxietate, stări emoționale);
- intermitentă (somn discontinuu, în stări depresive);
- terminală (trezire precoce, cea mai frecventă la vârstnici);
- inversia ritmului nictemeral (hiposomnie noaptea, somnolență ziua).

În funcție de cauze, hiposomnia poate fi:

- psihogenă (datorită emoțiilor mari, prelungite, stărilor nevrotice);
- psihotică (în sindrom maniaco-depresiv, stări depresive);
- neurologică (în afecțiuni cerebrale traumatiche, tumorale etc.);
- simptomatică (în afecțiuni care produc durere, tuse, diaree, poliurie, retenție urinară etc.);
- toxică (exces de excitante ale SNC).

Potrivit unei clasificări internaționale a tulburărilor somnului (85) se disting:

- dissomnii (în care anomalia somnului se repercutează asupra calității trezirii), care

cuprind insomnii, hipersomnii, tulburări ale ritmului circadian; pot fi primare, legate strict de somn și secundare, corelate cu suferințe diverse, medicale, psihiatrice etc.;

- parasomnii (în care trezirea este de bună calitate), care cuprind terori nocturne, somnambulism, unele varietăți de epilepsie.

În funcție de durată se disting:

- hiposomnii acute (datând de mai puțin de 3 săptămâni), produse de stări tensionale psihice;

- hiposomnii cronice.

46.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

- Derivați barbiturici (ciclobarbitol, amobarbitol, fenobarbitol)
- Aldehide și derivați (cloral hidrat, paraldehida, triclofos)
- Derivați de benzodiazepină (nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, midazolam)
- Derivați de piperidindionă (glutetimid)
- Ciclopirolone (zopiclon)
- Imidazolpiridine (zolpidem)
- Alte hipnotice și sedative (clometiazol, bromuri, bromizoval, Valeriana, Crataegus, Passiflora).

Substanțele care produc somnul pot fi împărțite în două categorii:

- Hipnocoercitive (hipnotice propriu-zise), care forțează somnul, cu efect inhibitor general asupra celulelor nervoase, somnul manifestându-se indiferent dacă subiectul suferă sau nu de hiposomnie. Hipnoticele induc somnul lent ușor și, la începutul tratamentului, somnul lent profund. Din efectul hipnotic subiectul poate fi trezit cu oarecare dificultate. Calitativ, somnul nu este identic cu cel fiziologic. Multe hipnotice diminuează durata și intensitatea somnului paradoxal. Prin repetarea administrării, după mai multe zile, până la o lună, acțiunea asupra somnului lent profund diminuează sau dispare; acest tip de somn este redus, la fel și cel paradoxal și se produce treptat o "datorie" de somn paradoxal, iar la oprirea tratamentului poate apare un "rebound" al acestuia, cu vise dezagreabile.

După administrare prelungită, somnul produs de hipnotice are o structură diferită de a celui normal, nemaiaivând calitățile fiziologice, de refacere a organismului.

Sunt hipnocoercitive substanțele menționate în clasificarea de mai sus. La doze mici, unele din aceste substanțe sunt sedative.

- Hipnoinductoare (euhipnotice), cu efect hipnogen, induc somnul în cazul când instalarea lui este dificilă, datorită unor tulburări psihice. Cresc dispoziția pentru somn, în funcție de starea fizică și psihică a subiectului, mai evident în hiposomnii psihogene. Efectul nu apare cu constrângere, trezirea este ușoară.

Sunt hipnoinductoare substanțele psihotrope (anxiolitice, neuroleptice sedative, antidepressive sedative).



Trebuie subliniat că, din punct de vedere farmacodinamic, efectele hipnosedativelor, la vârstnici, prezintă o variabilitate mai mare decât la alte vârste.

Ciclobarbitol se absoarbe bine digestiv, este biotransformat în proporții mari. Durata efectului este de 2-3 ore.

Amobarbital are absorbție bună digestivă, mai rapidă pentru sarea de sodiu. $T_{1/2}$, 12-27 ore la 20-30 ani, poate ajunge la 85 ore la 60-80 ani. Durata efectului este de circa 6 ore.

Fenobarbital are absorbție digestivă cu pic-ul plasmatic la 6-18 ore; $T_{1/2}$, 48-144 ore, cu circa 50% mai mare la vârstnici. Realizează steady-state în 7 zile. Eliminarea completă urinară, durează câteva zile.

Cloral hidrat are absorbție bună pe cale orală și rectală (clisme cu sol. apoasă); biotransformat în triclorețanol; $T_{1/2}$, 8-11 ore.

Triclofos este absorbit bine oral. Este un prodrug, generând triclorețanol, metabolit activ. După administrare apare somnolență la 10-15 minute, somn la o oră, cu durata 5-8 ore.

Nitrazepam se absoarbe digestiv 53-94%, cu pic plasmatic la 2 ore. Este biotransformat aproape complet, cu eliminare urinară 5%, netransformat; $T_{1/2}$, 21-28 ore. Latența efectului hipnotic este 30-60 minute, durata 6-8 ore.

Flunitrazepam are absorbție bună orală; $T_{1/2}$, 19 ore.

Midazolam se absoarbe oral. Injectat i.m. se absoarbe repede. Este complet metabolizat în ficat; $T_{1/2}$, 1 1/2 - 2 1/2 ore. Acțiunea are latență și durată scurte (45 minute).

Glutetimida are absorbție neregulată din tubul digestiv și biotransformare aproape completă; $T_{1/2}$, 5-22 ore. Produce inducție enzimatică. Latența efectului hipnotic este de 15-30 minute, durata 6 ore.

Zopiclon se absoarbe oral, cu pic seric la 1 1/2 - 2 ore; $T_{1/2}$, 5-6 ore. La vârstnici, acesta poate ajunge la 7 ore, dar nu se produce cumulare.

Zolpidem are absorbție bună orală, biodisponibilitate 70% și pic seric la 1/2-3 ore; $T_{1/2}$, 1-3 1/2 ore; eliminare urinară (56%) și în fecale (37%). La vârstnici se observă o diminuare a clearance-ului cu creșterea pic-ului seric (50%). În insuficiența hepatică $T_{1/2}$, 10 ore.

Clometiazol (vezi cap.42).

Bromuri (de sodiu, potasiu, calciu) se absorb bine oral, se excretă lent, urinar. După 1 g oral eliminarea durează 20-30 zile. La administrare repetată se produce cumulare.

Bromizoval se absoarbe oral; efectul hipnotic apare după 20-40 minute și durează 3-5 ore.

46.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Printre efectele adverse frecvente ale sedativ-hipnoticelor, la vârstnici, trebuie avute în vedere, îndeosebi, sedarea excesivă, somnolența, tulburările de memorie, modificarea reacțiilor reflexe și ataxia (care poate genera accidente prin cădere).

Vârstnicii prezintă o sensibilitate crescută față de barbiturice, întrucât acestea scad excitabilitatea centrului respirator, favorizând hipoxia cerebrală. În plus, ele se elimină mai lent renal, predispunând la cumulare. Barbituricele pot dezvolta toleranță, efect care apare după 10-20 zile de administrare regulată. La întreruperea administrării apare sindromul de abstenență care, în unele cazuri, este asemănător cu crizele de mare rău epileptic. Se evită prin scăderea treptată a dozelor. Barbituricele sunt contraindicate, la vârstnici, în pneumonie, insuficiență circulatorie cerebrală, stări depresive, tulburări ale trunchiului cerebral.

La vârstnici, hipnoticele pot produce reacții paradoxale: creșterea agitației, mai ales nocturnă, anxietate, agravarea insomniei, agresivitate.

Cloral hidrat și triclofos pot produce deprimarea respirației, hipotensiune arterială, amețeli, gastralgii, aritmii cardiace, tulburări hepatice, renale, toleranță.

Nitrazepam și flunitrazepam pot produce amețeli, astenie, anxietate, stare confuzională. La flunitrazepam s-au înregistrat simptome severe de agitație, de agresivitate paradoxală și comportament criminal, cu amnezie ulterioară, la vârstnici, la doze peste 2 mg pe zi sau asociat cu alte psihotrope.

Glutetimida produce rar efecte adverse, tulburări digestive, amețeli, stare confuzională, erupții.

Zopiclon poate produce gust amar, amnezie retrogradă, somnolență reziduală, amețeli, hipotonie musculară, iritabilitate, stare confuzională.

Zolpidem poate produce amnezie retrogradă, tulburări de percepție vizuală, amețeli, stare confuzională, agitație nocturnă, cefalee, tulburări digestive.

Clometiazol (vezi cap.42).

Bromurile produc tulburări de percepție, vorbire, memorizare, digestive, conjunctivită, erupții.

46.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Hiposomniile se tratează în funcție de cauze, suferințe subiective sau obiective asociate, momentul manifestării, vechime, personalitatea și vârsta bolnavului etc., prin mijloace diverse, psihoterapie, măsuri igienico-dietetice, medicație simptomatică (antitusive, antidiareice, analgezice, antispastice, antiinflamatoare etc.) și, în ultimul rând, prin hipnoinductoare și hipnocoercitive. Aceste medicamente se folosesc numai dacă tratamentul cauzal nu a dat rezultate satisfăcătoare sau nu există un astfel de tratament și dacă hiposomnia este atât de evidentă încât produce neplăceri (de exemplu oboseală cronică, diverse disfuncții). Indicația de elecție a hipnoticelor este insomnia acută.

Hipnoticele de primă alegere, la vârstnici, sunt benzodiazepinele, nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam. Poate fi util triclofos. Se vor evita barbituricele.

Când cauza hiposomniei sunt stările depresive, tratamentul de bază îl formează

antidepresivele, îndeosebi amitriptilina sau cele tetraciclice. Se va avea în vedere că administrarea antidepresivelor triciclice este adesea urmată de efecte adverse ca stări confuzionale, hipotensiune ortostatică, retenție urinară, hiposalivație, constipație.

Un hipnotic și sedativ bine tolerat de mulți vârstnici este alcoolul etilic, la doze mici. La doze mari poate scădea difuziunea oxigenului în creier. Cafeina poate avea uneori efect favorabil asupra tulburărilor somnului, datorită corectării hipotensiunii arteriale și a hipoxiei. Poate fi utilă și în cazurile de inversia ritmului nictemeral.

Sedativele sunt folosite pentru diminuarea sau înlăturarea anxietății și hiperexcitabilității, în sindrom nevrotic, distonii neruovegetative. Pot induce somnul în hiposomnii psihogene.

În principiu, hipnoticele și sedativele se administrează în doze minime active, care se cresc lent, dacă este necesar. După ce se obține efectul necesar se întrerupe administrarea. Tratamentul cu hipnotice trebuie să fie cât mai scurt posibil. Se va ține seama că acțiunea tuturor hipnoticelor este potențată de asocierea cu alcool. Se va evita asocierea hipnoticelor cu anxiolitice, din care rezultă totdeauna un efect sedativ excesiv.

Contraindicațiile importante pentru administrarea hipnoticelor sunt miastenia, tulburările ventilatorii (mai ales hipoventilația alveolară nocturnă din bronhopneumopatia cronică obstructivă și sindromul apneilor somnului).

b) Triclofos se administrează oral, cel mai bine ca sirop. Doza de 0,50 g de 1-2 ori pe zi are efect sedativ; ca hipnotic 2 g cu 15-30 minute înainte de culcare.

c) Cloral hidrat are efect rapid în agitații nocturne la vârstnici. Se administrează în momentul trezirii nocturne, oral sau rectal. Doza hipnotică este de 30 mg/kg/zi. Pentru o administrare se dă cel mult 1 g. Este sedativ la doze pe jumătate, repartizate în 3-4 prize.

d) Nitrazepam, la vârstnici, se administrează inițial 2,5 mg, pentru a testa sensibilitatea. Se poate ajunge, la nevoie, la 5 mg.

e) Flunitrazepam se dă imediat înainte de culcare, inițial 0,5 mg, ulterior, la nevoie, 1-2 mg.

f) Flurazepam se administrează în doze de 7,5-15 mg.

g) Zolpidem, la persoane peste 65 ani, se dau inițial 5 mg. Nu se va depăși 10 mg. Administrarea se face imediat înainte de culcare.

h) Zopiclon se administrează inițial 3,75 mg înainte de culcare. La nevoie se crește la 7,5 mg. În insuficiența hepatică și cea respiratorie nedecompensată se dau 3,75 mg.

i) Clometiazol este util în stări de confuzie, agitație, neliniște, hiposomnie, îndeosebi la vârstnici. De asemenea, în sindromul de abținere la alcoolici, în status epilepticus și ca sedativ în anestezia regională. Doza uzuală hipnotică este de 192 sau 384 mg substanță bază.

j) Bromurile trebuie administrate cu prudență la vârstnici, existând pericolul acumulării, favorizată de o dietă hipoclorurată și de tratament prelungit. Doza sedativă este de 1-2 g pe zi.

47. ANTIDEPRESIVE

47.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Depresia este cea mai frecventă manifestare psihopatologică. Se apreciază că suferă de depresie circa 10% din bolnavii care recurg la asistența medicilor generaliști și 3% din populația globului (28). Stările depresive, la vârstnici, sunt mai frecvente decât apar în statistici și sunt legate adesea de o suferință somatică, de un doliu sau o ambianță ostilă. Uneori depresia se manifestă în cadrul unei demențe sau are origine medicamentoasă. Sindromul depresiv, la vârstnici, se manifestă, printre altele, prin tendința la sinucidere, care este crescută după 65 ani.

Printre cauzele care favorizează depresia și apatia, la vârstnici, sunt de menționat creșterea MAO și scăderea noradrenalinei.

Potrivit unei clasificări nosologice (68) se disting:

- a) depresii somatogene: organice (senilă, aterosclerotică, post-traumatică, epileptică etc.); simptomatice (postinfecțioasă, hemodinamică, endocrină, toxică etc.);
- b) depresii endogene: schizofrenice, tardive, periodice, ciclice;
- c) depresii psihogene: nevrotice, de epuizare, reactive.

După o altă clasificare (42) se disting:

- a) depresie reactivă sau secundară (circa 60% din cazuri), apărând ca răspuns la supărări, boli etc.;
- b) depresie endogenă, cu tulburări biochimice determinate genetic și inabilitatea de a face față stres-ului obișnuit (25%);
- c) depresie asociată cu tulburări afective bipolare (maniaco-depresive) (10-15%).

După gradul de intensitate a depresiei (28) se disting:

- a) depresia de intensitate nevrotică;
- b) depresia de intensitate psihotică.

47.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) Antidepresive triciclice:

- cu componentă psihomotorie activatoare (desipramina, nortriptilina);

- cu componentă psihomotorie stabilizatoare (sedare slabă sau absentă) (imipramina, clomipramina);

- cu componentă psihomotorie sedativă (și anxiolitică) (amitriptilina, trimipramina, doxepina, opipramol).

- b) Derivați biciclici (viloxazina)

- c) Derivați tetraciclici (maprotilina, mianserina)

- d) Derivați ciclici modificați (nomifensina, trazodon)

- e) Derivați monociclici (fluvoxamina)

- f) Inhibitori MAO (tranilcipromina)

- g) Săruri de litiu

Antidepresivele tricyclice pot fi împărțite în două grupe:

- amine terțiare (amitriptilina, trimipramina, protriptilina, doxepina); au metaboliți activi, cu timp de înjumătățire mai lung, deci care le prelungesc acțiunea, putând produce fenomenul de cumulare, mai ales la bolnavi cu insuficiență hepatică;

- amine secundare (nortriptilina, desipramina); realizează concentrații serice active la doze mai mici.

Antidepresivele, numite și timoanaleptice, sunt împărțite în două subgrupe principale:

- timoleptice, cu efect de redresare a dispoziției (stării timice) (grupele a - e din clasificare);

- timeretice, cu efect dezinhibitor, psihostimulant, energizant (inhibitori MAO).

Nortriptilina este bine absorbită oral, cu biodisponibilitate 32-79%. La doza de 25 mg de 3 ori pe zi, timp de 7 zile, produce concentrații plasmatice la echilibru, mult diferite de la un bolnav la altul (între 20-260 ng/ml); $T_{1/2}$, 17-93 ore.

Imipramina are absorbție bună orală, cu biodisponibilitate 29-77%; metabolit activ desipramina. Pentru doza de 25 mg de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile, concentrația plasmatică la echilibru variază între valori foarte îndepărtate (14,8 - 298 ng/ml); $T_{1/2}$, 9-24 ore, cu 40-50% mai mare la vârstnici.

Clomipramina are absorbție digestivă bună, mai rapidă decât imipramina, dând concentrații cerebrale mai mari; $T_{1/2}$, 22-84 ore.

Amitriptilina se absoarbe bine digestiv, cu biodisponibilitate 31-61%. Este biotransformată practic total; metabolit activ nortriptilina. Administrată câte 50 mg de 3 ori pe zi, timp de 14-42 zile, concentrația plasmatică la echilibru are valori foarte diferite, cuprinse între 20-228 ng/ml; $T_{1/2}$, 20-75 ore. După alte date din literatură, $T_{1/2}$ este de 8 ore pentru tineri de 20-30 ani și 14 ore pentru vârstnici de 60-80 ani.

Trimipramina se absoarbe repede oral, excreție urinară; $T_{1/2}$, 24 ore.

Doxepina are absorbție orală, cu biodisponibilitate 13-45%; $T_{1/2}$, 8-24 ore.

Opipramol este comparabil cu amitriptilina.

Maprotilina este bine absorbită oral, cu biodisponibilitate 66-75%; $T_{1/2}$, 21-52 ore.

Mianserina are absorbție digestivă bună, cu pic seric de 3 ore; $T_{1/2}$, 17 ore.

Sărurile de litiu se absorb oral și se elimină renal (95%). Concentrațiile sanguine ale litiului sunt crescute în boli renale, insuficiență cardiacă, deshidratare, reducerea aportului

de sare, diaree. Concentrațiile scad cu o dietă sărată și la alcalinizarea urinei; $T_{1/2}$ circa 15 ore la 20-30 ani, poate ajunge la 30 ore la 60-80 ani.

47.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Antidepresivele triciclice produc frecvent efecte anticolinergice, hiposalivație, tahicardie, palpitații, midriază, cicloplegie, retenție urinară, constipație, anxietate sau sedare, psihoze delirante (substanțele stimulante), hipotensiune arterială, somnolență (substanțele sedative) sau insomnie (substanțele stimulante), amețeli, bufeuri. Ocazional pot produce aritmii, manie, icter colestatic, tremor, erupții, cefalee, confuzie. Rareori pot apărea convulsii, tinitus, dizartrie, agranulocitoză. Antidepresivele triciclice amine secundare produc în măsură mai mică efecte sedativ, anticolinergic, hipotensiv. Asocierea antidepresivelor cu anticolinergice sau morfină produce delir.

Inhibitorii MAO produc frecvent hipotensiune arterială, insomnie, agitație, amețeli, hiposalivație, grețuri, anorexie, constipație. Ocazional produc congestia feței, retenție urinară, erupții, parestezii, manie, edeme.

Sărurile de litiu produc sete, poliurie (care agravează incontinența și tulbură somnul), tremurături și confuzie (la concentrații serice peste 1 mEq/l), diaree, astenie, hiporexie, grețuri, vome (care determină deshidratare și creșterea corespunzătoare a concentrațiilor serice ale litiului, necesitând tratament de urgență), ataxie, tulburări de concentrare și gândire, convulsii, hipotiroidism (la circa 10% din bătrânii tratați cu litiu), hiperexcitabilitate cardiacă, creșterea riscului de a induce parkinsonism la vârstnici tratați concomitent cu neuroleptice.

47.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Formele ușoare de depresie, relativ frecvente, nu necesită tratament medicamentos, ci psihoterapie. Formele cu senzație accentuată de oboseală, insomnie, agitație, pierderea în greutate impun tratament medicamentos. Formele grave pot necesita convulsoterapie (îndeosebi când există tendință la sinucidere).

Tratamentul cu antidepresive trebuie să țină seama de diagnosticul nosologic și de simptomele - țintă, selecționând medicamentele în funcție de componenta psihomotorie (activatoare, stabilizatoare, sedativă - a se vedea clasificarea, vezi cap. 47.2.).

Principală indicație a antidepresivelor este depresia endogenă. Depresiile psihoreactive nu constituie o indicație principală pentru antidepresive. În aceste cazuri au acțiune mai rapidă neurolepticele și anxioliticele. Neurolepticele care au și efect antidepresiv (tioridazin, levomepromazin) produc efecte superioare timolepticelor în depresiile de epuizare, în care există o componentă anxioasă până la 90% din cazuri.

Antidepresivele triciclice au o latență de 1-5 săptămâni. Dacă nu apar efecte pot fi

considerate ineficace. Ele pot fi administrate într-o singură priză, seara, mai ales la bolnavii cu insomnie. La vârstnici, dozele sunt mai mici, de obicei, inițial, o treime sau un sfert din dozele adulților și crescând gradat până la jumătate. Durata tratamentului se întinde până la dispariția depresiei. Când administrarea se întrerupe prea timpuriu, fenomenele depresive pot reveni cu intensitatea inițială.

La vârstnici, antidepresivele triciclice se prescriu cu prudență, întrucât realizează nivele sanguine mai mari și produc mai frecvent efecte adverse, îndeosebi de tip anticolinergic. La această categorie de bolnavi sunt preferate antidepresivele tetraciclice sau biciclice. În cazurile când se consideră mai indicate cele triciclice, la vârstnici se preferă aminele secundare. Aminele terțiare sunt utile când se urmărește efectul sedativ și/sau cel anticolinergic.

Pentru combaterea constipației se pot folosi laxative, iar împotriva hipotensiunii se recomandă o hidratare adecvată, exerciții fizice și trecerea din clino- în ortostatism printr-o perioadă de 1-2 minute în poziție șezând.

Inhibitorii MAO sunt puțin folosiți la vârstnici.

În principiu, nu se recomandă asocieri de medicamente în tratamentul stărilor depresive la vârstnici. În cazul unei depresii anxioase se recomandă asocierea antidepresiv + un sedativ, nu o benzodiazepină. În depresia agitată, care nu răspunde satisfăcător la un antidepresiv sedativ, se poate asocia o fenotiazină.

b) Nortriptilina, inițial 5-7,5 mg de 2-3 ori pe zi; se crește treptat până la 50 mg pe zi, în 3 prize.

c) Imipramina, inițial 10-20 mg pe zi, se crește până la 75 mg/zi. Se poate lua seara o doză mai mare din cantitatea zilnică (diminuă efectele adverse, ușurează hiposomnia). În nevroze depresive, durata tratamentului este de 3-6 luni, în depresii endogene 6-12 luni, în melancolia de involuție 1-2 ani.

d) Clomipramina, inițial 25 mg pe zi, se crește doza până la 75-100 mg pe zi; doza mai mare se administrează dimineața.

e) Amitriptilina se administrează inițial 10 mg de 2 ori pe zi; doza medie 25-50 mg pe zi, în 2-3 prize sau monopriză la culcare. În cazuri deosebite se crește până la 75-100 mg pe zi, în 2-3 prize. După obținerea ameliorării se reduce doza.

f) Trimipramina, inițial 25-50 mg pe zi, se crește până la 100 mg pe zi.

g) Doxepina, inițial 12,5-25 mg pe zi, se crește până la 100-150 mg pe zi. Eficiența apare după 5-14 zile.

h) Opipramol, inițial 25 mg de 2 ori pe zi, se crește până la 75-150 mg pe zi.

i) Maprotilina, inițial 10 mg de 2-3 ori pe zi, se crește, la nevoie, una din cele 3 doze, la 25-50 mg, ulterior crescând încă o doză. Se poate ajunge la 50 mg de 3 ori pe zi sau 150 mg seara.

j) Mianserina, inițial 5-10 mg de 1-2 ori pe zi, se crește până la 30-45 mg pe zi, într-o priză, de preferință la culcare.

k) Sărurile de litiu se administrează în doze individualizate, cunoscând că epurarea litiului se face prin excreție renală. Aceasta este redusă în cazul asocierii cu diuretice

tiazide, impunându-se scăderea dozelor de litiu. În general, doza inițială este 1 g pe zi. Doza de întreținere se stabilește pentru a asigura o litemie de 0,75-1,5 mEq/l (0,5-1 mmol/l). Dozarea litemiei se face săptămânal, în prima lună, bisăptămânal în lunile 2-3, lunar, în lunile 4-6, apoi mai rar. Se recomandă prudență în prescrierea sărurilor de litiu la vârstnici. Sunt utile în depresii cu agitație, în manie.

48. PSIHOSTIMULANTE

48.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

În procesul de îmbătrânire, creierul pierde treptat din celulele nervoase, dar și o parte din spațiul intercelular care, în mod normal, creează mediul necesar funcționării neuronilor, favorizând schimburile de ioni și de metaboliți, precum și comunicările intercelulare. Diminuarea numărului neuronilor ar fi accelerată de pierderea spațiului intercelular. Numărul celulelor scade cu până la 45% în unele arii (scoarța cerebrală, talamus, coarnele anterioare ale măduvei spinării). Sunt tulburate integritatea celulară și interconexiunile celulare. Până la anumite procente, aceste scăderi nu sunt însoțite de deficite funcționale, existând un excedent celular.

Între 17 și 80 de ani, fluxul sanguin cerebral scade de la 79 la 46 ml/minut/100 g țesut cerebral și rata consumului de oxigen scade de la 3,6 la 2,7 ml/minut/100 g creier. Rezistența vasculară cerebrală crește de la 1,3 la 2,1 mm Hg/ml sânge/minut/100 g creier.

Vârstnicii prezintă declinul capacităților intelectuale, manifestat prin scăderea memoriei, a capacității de concentrare și de lucru. Acestea pot avea cauze diverse, alături de procesele de îmbătrânire fiziologice, de exemplu boli neurologice, vasculare, psihiatrice, etilism, abuz de sedative.

Sistemul nervos central al vârstnicilor are predispoziție crescută la fenomene de hipoxie, la care contribuie scăderea numărului neuronilor, tulburările cardiace și vasculare, diminuarea capacității vitale.

48.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Medicamentele din această grupă poartă denumiri diverse, neurotonice, psihotonice, activatoare sau reglatoare ale metabolismului cerebral, nootrope.

Printre substanțele folosite, în mod curent, la vârstnici sunt de menționat meclofenoxatul, meclosulfonatul, piritinolul, piracetamul. Pentru indicații speciale se folosește metilfenidatul.

Sunt deosebite în ce privește structura chimică, dar au comună influența favorabilă asupra proceselor biochimice neuronale. Acțiunea lor este redusă, adesea nedecelabilă, pe un sistem nervos normal, dar devine mai mult sau mai puțin evidentă în condiții care

afectează metabolismul neuronal, în hipoxie, tulburări circulatorii și traumatice, intoxicații. Pentru unele dintre ele efectele sunt mai evidente în suferințele acute. Efectele în suferințele cronice sunt variabile, în funcție de condițiile complexe ale fiecărui bolnav.

Toate substanțele menționate sunt bine absorbite digestiv și acționează câteva ore, efectul fiind mai lung la meclosulfonat.

48.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Psihostimulantele au efecte adverse reduse. Pot determina hiperexcitabilitate, anxietate, hiposomnie, agitație.

48.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Medicamentele psihostimulante pot avea unele efecte favorabile în tratamentul stărilor de scădere a capacităților intelectuale, determinate de vârstă (scăderea atenției, lipsa de concentrare, diminuarea memoriei, scăderea gândirii abstracte etc.). În aceste situații au fost recomandate inițial vasodilatatoarele cerebrale, pentru care nu s-au putut aduce dovezi obiective privind eficacitatea. Psihostimulantele par indicate, cel puțin din punct de vedere teoretic, în scăderea capacității funcționale a SNC, datorită vârstei. Ele pot fi utile mai ales la bolnavi cu suferințe metabolice ale SNC, care survin în ateroscleroza cerebrală, sindrom nevrotic cu depresie, traumatisme craniene, stări după accidente vasculare cerebrale.

b) Administrarea psihostimulantelor se face pe cale orală, de obicei în două prize, dimineața și la amiază. O a treia priză, seara, poate fi aplicată numai la bolnavi la care o substanță anumită nu produce hiposomnie.

c) Dozele sunt:

- Meclofenoxat, 100-200 mg o dată, de 2 ori pe zi, putând ajunge până la 1,0-1,2 g pe zi.

- Meclosulfonat, 100-200 mg o dată, la nevoie 300-400 mg pe zi.

- Piritinol, 100 mg de 2 ori pe zi, până la 300-600 mg pe zi.

- Piracetam, 400 mg de 2 ori pe zi, până la 2-4 g pe zi.

d) Metilfenidat poate fi util în stări depresive intense, acute, care apar la vârstnici după operații chirurgicale, traumatisme, boli grave. Se administrează inițial 2,5-5 mg dimineața și la amiază. Dacă este necesar, doza poate fi crescută a doua și a treia zi, fără a depăși 20 mg pe zi. Tratamentul durează cel mult 2 săptămâni.

49. ANTIASTMATICE

49.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

În astmul bronșic este crescută reactivitatea căilor respiratorii, consecință a unei inflamații cronice a peretelui bronșic, la care se adaugă bronhospasmul. Stimuli diverși, imunologici și neimunologici (reacția antigen-anticorp, efortul, frigul, infecții etc.) acționează asupra unor celule mediatore, îndeosebi eozinofile și limfocite. Acestea eliberează mediatori care declanșează o reacție imediată (bronhospasm) (histamină, PAF, leucotriene, prostaglandine etc.), adesea și o reacție tardivă (obstrucție bronșică, reacție inflamatoare, hiperactivitate) (leucotriena B_4 , citokine etc.).

49.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) Adrenergice:

- Agoniști ai alfa și beta-adrenoreceptorilor (adrenalina, efedrina).
- Agoniști neselectivi ai beta-adrenoreceptorilor (isoprenalina, orciprenalina).
- Agoniști selectivi ai beta₂-adrenoreceptorilor (salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, formoterol, salmeterol).

b) Alte antiastmatice inhalante:

- Glucocorticoizi (beclometazon dipropionat, dexametazon izonicotinat).
- Anticolinergice (ipratropium, exitropium).
- Alte antiastmatice inhalante (cromoglicat de sodiu, nedocromil).

c) Alte antiastmatice pentru uz sistemic:

- Corticosteroizi (vezi cap.33).
- Xantine (teofilina, aminofilina).
- Alte antiastmatice pentru uz sistemic (ketotifen, amlexanox).

Mecanismele de acțiune diferă la grupele menționate.

Agoniștii adrenoreceptorilor (simpatomimetice) produc bronhodilatație prin activarea receptorilor beta₂. Efectul bronhodilatator este mai slab la vârstnici în comparație cu bolnavii sub 40 ani. Latența efectului este mai lungă la bolnavi cu bronhoconstricție severă. Asocierea cu anticolinergice inhalatorii poate avea efecte superioare uneori.

Substanțele produc, în grade diferite, inhibarea degranulării mastocitelor, ameliorarea clearance-ului mucociliar, scăderea reactivității bronhice. Singurele adrenomimetice recomandate, în prezent, sunt antagoniștii selectivi. În lipsa lor poate fi folosită și orciprenalina.

Glucocorticoizii sunt antiinflamatori, inhibă procesele exsudative, diminuează permeabilitatea membranelor, deprimă sinteza histaminei, au acțiune imunodepresivă, inhibă secreția mucoasă bronșică și-i scade vâscozitatea.

Anticolinergicele produc bronhodilatație prin blocarea receptorilor muscarinici. Efectul este mai slab decât al adrenomimeticelelor. Aerosolii cu anticolinergice ar fi mai activi la astmaticii vârstnici decât la tineri.

Inhibitoarele degranulării mastocitare (inhibitoarele eliberării mediatorilor) (cromoglicatul de sodiu, nedocromil, ketotifen) stabilizează membrana mastocitelor, împiedicând eliberarea mediatorilor bronhospasmului.

Xantinele relaxează mușchii netezi bronhiolari prin efect direct musculotrop. Teofilina are efecte farmacodinamice interesante, diminuând tensiunea în mica circulație, degajând cordul drept și scăzând presiunea medie în artera brahială. Substanța dilată arteriolele pulmonare, favorizează utilizarea oxigenului și ameliorează ventilația alveolară. Aceste efecte sunt utile în staza din mica circulație și tulburările respiratorii de origine pulmonară (astm bronșic, bronșita cronică, decompensare cardiacă).

Salbutamol și terbutalina au absorbție bună orală. Administrate în aerosoli au latența 4-6 minute, durata acțiunii 3-6 ore. Dintr-o doză de salbutamol administrată în aerosoli (0,1-0,2 mg), circa 20% ajunge în circulația sistemică.

Fenoterol și clenbuterolul administrați inhalator au efect bronhodilatator în 4-5 minute, cu durată de acțiune 4-8 ore.

Formoterol este asemănător salbutamolului, dar are durata de acțiune mai lungă.

Salmeterol, după administrare inhalatorie, realizează concentrații plasmatice foarte slabe. Efectul bronhodilatator are latență și durată (12 ore) mai lungi decât beta₂-adrenomimeticele clasice.

Corticosteroizii administrați inhalator se absorb puțin la nivelul mucoasei bronhice, având efecte sistemice reduse. Circa 80% din cantitatea conținută în aerosoli ajunge în stomac, prin deglutiție secundară, de unde se absoarbe. Beclometazon dipropionat este metabolizat (în ficat și plămân) în monopropionat activ. Dexametazon izonicotinat este lent metabolizat.

Ipratropium administrat inhalator are efect în 30-60 minute, cu durata 3-4 ore.

Cromoglicatul de sodiu și nedocromil nu se absorb digestiv. Administrați inhalator, ca pulbere, circa 8% este reținută în plămân și absorbită, cu pic plasmatic la 15 minute. Sunt eliminate netransformate, urinar și biliar. Circa 80-87% din cantitatea inhalată este înghițită și eliminată prin scaun, netransformată.

Teofilina și aminofilina se absorb bine digestiv, variabil la vârstnici, mai puțin în prezența alimentelor. Pic-ul seric este la o oră de la înghițire și la 2-4 ore de la administrarea rectală; biotransformare hepatică în proporții mari; T_{1/2}, 3-9 ore la normali,

3 ore la fumători, până la 18 ore în insuficiența cardiacă, până la 60 ore în insuficiența hepatică. În general, clearance-ul total al teofilinei, la vârstnici (70 ani) este cu o treime mai redus decât la adulți (47 ani) și tineri (26 ani).

Ketotifen este bine absorbit oral; eliminat urinar 60%, cea mai mare parte în 24 ore.

49.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Simpatomimeticele produc efecte adverse cardiovasculare (palpitații, tahicardie, paloarea tegumentelor, hipertensiune), la nivelul SNC (anxietate, tensiune psihică, tremurături, cefalee, astenie, confuzie). Substanțele au fost considerate responsabile de creșterea mortalității la astmatici prin accidente cardiovasculare. După alte păreri nu există o corelație netă între toxicitatea simpatomimeticeleor și mortalitatea astmaticilor tratați, aceasta fiind explicată prin faptul că utilizarea mai frecventă a bronhodilatatoarelor reflectă severitatea astmului la bolnavii respectivi.

Corticosteroizii inhalatori produc uneori efecte adverse generale, dar de intensitate mică. Efecte adverse caracteristice sunt prezența de culturi orale pozitive pentru *Candida* (la 3/4 din bolnavii tratați), candidoze orofaringiene și laringiene (la 5-13%), atrofia mucoasei respiratorii.

Ipratropium produce rar efecte adverse anticolinergice.

Cromoglicatul de sodiu inhalat produce rar spasm bronșic, tuse, laringită, grețuri, vome, cefalee, amețeli. După administrări repetate poate produce agravarea astmului, erupții, infiltrat pulmonar cu eozinofile, edem Quincke, șoc.

Teofilina și eufilina au indice terapeutic mic. Produc efecte adverse digestive (epigastralgie, grețuri, vome), nervoase (hiperexcitabilitate, cefalee, insomnie, anxietate, confuzie), circulatorii (hipotensiune, palpitații, aritmii). Administrarea i.v. rapidă produce hipotensiune marcată, aritmii, convulsii, deces subit.

Ketotifen produce somnolență, hiposalivație, grețuri, creștere în greutate.

49.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

În principiu, în astmul bronșic se aplică un tratament de bază, antiinflamator și unul simptomatic, cu bronhodilatatoare. Ca antiinflamatoare de primă alegere se folosesc corticosteroizii inhalatori. Potrivit unei scheme recomandate (67):

a. dacă un astmatic face cel mult o criză pe zi se aplică un simpatomimetic inhalator, la nevoie;

b. dacă există mai mult de 4-6 crize pe săptămână se administrează regulat corticosteroid inhalator, eventual cromoglicat sau nedocromil și, la nevoie, un simpatomimetic;

c. în crize frecvente, nocturne, se crește doza de corticosteroid inhalator și se administrează β_2 -adrenomimetic în mod regulat. În funcție de evoluție se pot introduce

beta₂-adrenomimetice de lungă durată (formoterol, salmeterol), corticosteroizi pe cale orală, anticolinergice, teofilina, dar și antibiotice și chimioterapice, inhibitoare ale SNC (bromuri, magneziu, psihotrope).

Utilitatea corticosteroizilor inhalatori la vârstnici astmatici este discutabilă, după unii autori, ținând seama de riscul crescut al micozelor respiratorii și, uneori, de dificultatea administrării.

Simptomimeticele sunt mai active și mai bine tolerate la administrare inhalatorie. Totuși, unii bolnavi vârstnici nu pot folosi preparatele respective, nereușind să sincronizeze inspirul profund cu apăsarea valvei, pentru emiterea medicamentului din flaconul presurizat. În aceste cazuri se recurge la administrarea substanțelor respective în comprimate sublinguale.

Inhibitorii degranulării mastocitare, ca tratament de fond, sunt puțin active la vârstnici, la care componenta alergică este redusă. Rezultate mai bune se obțin în cazuri de astm atopic, bronhospasm indus de aer rece și astm de efort.

b) Salbutamol, inhalator, 0,1-0,2 mg o dată, doze care se pot repeta după 4 ore (maximum 8 doze pe zi); comprimate sublinguale de 2-4 mg de 3-4 ori pe zi (maximum 10 mg pe zi).

c) Terbutalina se administrează inhalator, 0,25-0,50 mg la 4 ore (maximum 6 doze pe zi); comprimate sublinguale de 0,25 mg de 2-3 ori pe zi.

d) Clenbuterol se administrează oral, 0,02-0,04 mg de 2 ori pe zi.

e) Fenoterol, inhalator, 0,2-0,4 mg, care se poate repeta după 4 ore (maximum 12 doze pe zi); oral, 2,5-5 mg de 3 ori pe zi.

Salmeterol se administrează în aerosoli, de 2 ori pe zi câte două inhalatii de 25 μg. Este indicat în astmul bronșic și bronhopneumopatia obstructivă reversibilă, când frecvența crizelor, mai ales nocturne, este mare, deși bolnavii primesc inhibitori ai degranulării mastocitelor și/sau corticosteroizi. Salmeterol nu se folosește în locul beta-adrenomimeticelelor cu acțiune de scurtă durată în tratamentul crizelor.

f) Beclometazon dipropionat se administrează inhalator, 0,05 mg de 3-4 ori pe zi, maximum 20 doze (1mg).

g) Dexametazon izonicotinat se administrează inhalator, 0,125-0,250 mg de 3 ori pe zi, maximum 16 doze.

h) Ipratropium, inhalator, 0,02-0,04 mg de 3-4 ori pe zi, doză care se poate dubla, la nevoie.

i) Cromoglicat de sodiu se administrează în aerosoli, inițial 20 mg pe doză, de 4 ori pe zi (la 4-6 ore); în cazuri grave la 3-4 ore. Întreținerea se face cu 2-3-4 prize zilnice (la 12-8-6 ore). Dacă inhalarea pulberii produce bronhospasm, cu câteva minute înaintea ei se administrează un simptomimetic în aerosoli. Tratamentul trebuie aplicat 4-8 săptămâni pentru a putea aprecia eficacitatea.

j) Nedocromil se administrează în aerosoli, 1,78 mg de 2 ori pe zi, poate fi crescut la 4 prize pe zi, în cazuri mai grave. Nedocromil ar avea o acțiune inhibitoare mai largă

asupra celulelor implicate în procesul inflamator din astm și efecte mai bune la bolnavi la care componenta atopică nu este netă.

k) Teofilina și eufilina se administrează oral, ca tratament de fond, în funcție de greutatea corpului, la bătrâni 8 mg/kg/zi, în prize la 6-8-12 ore; la fumători doze mai mari și mai multe prize zilnice. În cazuri de intoleranță gastrică se recurge la preparate retard orale sau la calca rectală (0,3-0,6 g pe zi). În criza de astm se injectează i.v. lent (în 10-15 minute), 0,24-0,48 g sau 5 mg/kg. La bolnavi care primesc teofilină în administrare regulată orală, adăugarea de injecții i.v. într-o eventuală criză poate determina efecte adverse severe. În starea de rău astmatic se fac perfuzii i.v. în 30 minute. Nu se injectează i.m.

Teofilina ameliorează circulația sistemică și respirația, influențând indirect circulația cerebrală și diminuând hipoxia. Ea acționează și direct asupra circulației cerebrale și favorizând permeabilitatea barierei hemato-encefalice. Prin aceste efecte teofilina, administrată seara, poate diminua tulburările de somn nocturne.

l) Ketotifen se administrează oral, 1 mg dimineața și seara.

50. EXPECTORANTE

50.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Capacitatea respiratorie maximă scade cu circa 50% între decadele de viață 3 și 9. Volumul rezidual și complianța cresc la vârstnici. Datorită scăderii elasticității pereților bronhiilor mici, o parte din acestea nu sunt permeabile în timpul mișcărilor respiratorii normale, în decubit. Aceasta mărește riscul atelectaziei și pneumoniei la cei care sunt nevoiți să rămână la pat timp îndelungat. La vârstnici scad activitatea ciliară a epiteliului bronșic și eficiența tusei. Acestea cresc riscul complicațiilor respiratorii infecțioase și mecanice, mai ales la vârstnicii supuși intervențiilor chirurgicale sau repausului la pat.

50.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) Secretostimulante:

- prin mecanism mixt, direct și reflex (amoniac și săruri de amoniu, benzoat de sodiu, ioduri, guaifenesina, gaiacolsulfonat de potasiu);
- prin mecanism reflex (saponine, ipeca).

b) Mucolitice:

- prin mecanism chimic (acetilcisteina, bromhexina, ambroxol, mesnum);
- prin mecanism fizico-chimic (tiloxapol);
- prin mecanism enzimatic (tripsina, chimotripsina).

Expectorantele produc fluidificarea sputei prin modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției bronhice vâskoase, mărirea secreției glandelor bronhice, stimularea mecanismelor de eliminare a sputei (mișcările cililor, peristaltismul bronhiilor).

Clorura de amoniu este o substanță cristalizată, solubilă în apă. Acetatul de amoniu este solid, hidrosolubil, higroscopic. Amoniacul este o substanță gazoasă, se folosește sub forma spirtului (licoare) amoniacal(ă) anisat(ă). Toți derivații de amoniu se absorb digestiv. Amoniul este transformat în uree.

Benzoat de sodiu este solid, absorbit digestiv.

Iodurile (de sodiu, solidă, higroscopică și de potasiu, cristalizată) sunt solubile în apă, bine absorbite digestiv.

Guaifenesina se absoarbe digestiv, cu pic seric la 15-30 minute. Dispare din sânge după 8 ore.

Gaiacolsulfonat de potasiu (tiocol) este solid, solubil în apă, absorbit digestiv.

Acetilcisteina este absorbită prin mucoase. Administrată în aerosoli fluidifică secreția bronhică și este optimă la pH peste 7,5.

Bromhexin și ambroxal (metabolit activ al bromhexinului) sunt absorbite digestiv, cu pic seric la o oră.

50.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Amoniacul și sărurile sale, benzoatul de sodiu pot produce iritația mucoasei gastrice, grețuri, vome, colici abdominale. Amoniacul poate produce cefalee, stări confuzionale, convulsii.

Iodurile produc congestia mucoasei nazale, laringită, conjunctivită, alergii.

Guaifenesina produce fenomene dispeptice, somnolență, hipotonie musculară. La doze mari produce paralizie flască, începând cu membrele inferioare și moarte prin oprirea respirației.

Acetilcisteina produce grețuri, rinită, stomatită, bronhospasm, hemoptizie.

Bromhexin produce rar iritație gastrică, grețuri, creșterea transaminazelor serice.

50.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Expectorantele sunt indicate în afecțiuni pulmonare cu secreție bronșică redusă, vâscoasă, aderentă, care nu poate fi eliminată ușor, constituind un factor iritativ declanșator de tuse și favorizând persistența și accentuarea proceselor infecțioase și inflamatorii.

Eficiența expectorantelor este, în general, modestă. Se apreciază că are valoare terapeutică reală hidratarea secrețiilor bronhice. Aceasta se poate obține pe cale inhalatorie, fie a vaporilor de apă calzi, fie a aerosolilor dintr-o soluție izotonă sau ușor hipotonă, caldă, de clorură de sodiu sau bicarbonat de sodiu. În cazurile când nu există contraindicație, hidratarea se poate obține și pe cale orală, prin ingestia a circa 3 l apă în 24 ore.

b) Clorură de amoniu se administrează oral 0,3-1 g o dată, 0,5-3 g/zi, în pulbere sau poțiuni; acetatul de amoniu, oral, 2-5 g pe zi, în poțiuni; licoare amoniacală anisată, oral, 1-2 g pe zi, în poțiuni.

c) Benzoat de sodiu se administrează oral, 0,25-0,5 g o dată, de 3-6 ori pe zi, în pulbere sau poțiuni.

d) Iodurile se administrează oral, 0,3-1,5 g pe zi, în poțiuni.

e) Guaifenesina se administrează oral, 0,10 g o dată, de 2-4 ori pe zi, în comprimate, soluție, sirop.

f) Tiocol se administrează oral, 0,5-2 g pe zi, în pulberi, poțiuni.



g) Acetilcisteina se administrează în aerosoli, 2-5 ml din soluția 20%, de 3-4 ori pe zi, durata unei ședințe 15-20 minute. Dacă volumul secreției bronhice crește mult se reduce frecvența administrărilor și doza.

h) Bromhexin se administrează oral, 8-16 mg de 3-4 ori pe zi.

i) Mesnum se administrează în aerosoli, 0,60-1,20 g de 1-4 ori pe zi.

j) Tiloxapol se administrează în aerosoli, cu soluție 0,125%, în ședințe de 15-20 minute.



51. ANTITUSIVE

51.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

După locul de formare a impulsurilor declanșatoare, tusea poate fi respiratorie (de cele mai multe ori) și extrarrespiratorie (rareori). Tusea respiratorie poate fi umedă, cu secreții care se acumulează și stimulează zonele tusigene (întâlnită în traheo-bronșita acută după primele zile, bronșita cronică, bronșiectazie, supurații pulmonare) și uscată, fără secreții sau cu secreție redusă, vâscoasă, aderentă (prezentă în traheobronșita acută în primele zile, inflamații pleurale, tuberculoză, tumori pulmonare etc.).

După consecințe, tusea poate fi utilă, determinând evacuarea secrețiilor patologice, cu împiedicarea întinderii infecției și menținerea permeabilității căilor respiratorii și inutilă, dăunătoare, când este uscată, de intensitate mare, produce dureri, împiedică odihna, accentuează starea congestivă a plămânilor, favorizează hemoptizia, solicită aparatul cardiovascular.

51.2. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Clasificare

a) Antitusive centrale (inhibitoarele centrului tusei):

- Opioides, naturale (codeina), semisintetice (codetilina), sintetice (dextrometorfan, levopropoxifen);

- Neopioide (clofedanol, noscapina, glaucina, butamirat, oxeladin).

b) Antitusive periferice, acționând prin mecanisme diferite:

- Antiseptice și descongestionante nasale;
- Mucilaginoase, lubrifică mucoasa faringiană;
- Anestezice locale;
- Expectorante (vezi cap.49);
- Bronhospasmolitice (prenoxdiazina).

Codeina este bine absorbită oral. Inhibă centrul tusei, acțiunea durând 3-6 ore. Doza de 15 mg este utilă ca antitusiv, dar nu are efect analgezic.

Clofedanol este antitusiv aproape egal cu codeina, cu latența mai scurtă, durata acțiunii 2-3 ore.

Noscapina este mai slab antitusiv decât codeina, este slab bronhodilatator.
 Glaucina este antitusiv inferior codeinei, cu durată de acțiune mai lungă.
 Butamirat este egal codeinei.
 Oxeladin se absoarbe oral cu pic seric la o oră, durata acțiunii 4 ore.

51.3. FARMACOTOXICOLOGIE

Codeina inhibă centrul respirator, diminuează secrețiile bronhice, favorizează spasmul bronhiilor. Produce constipație, amețeli, somnolență.

Clofedanol produce rar grețuri, vomă, hiposalivație, amețeli, tulburări ale vederii, somnolență, excitație, iritabilitate, halucinații.

Glaucina poate produce deprimarea inimii, contracturi tetanice.

51.4. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Tratamentul tusei trebuie să țină seama de cauze. Trebuie combătută tusea uscată, inutilă sau dăunătoare. Tusea umedă trebuie diminuată când este supărătoare, niciodată nu trebuie suprimate. Înlăturarea tusei în cazul unor secreții bronhice abundente poate împiedica eliminarea produselor infectate din căile pulmonare, întârziind vindecarea și favorizând complicațiile. Consecințele sunt deosebit de negative, mai ales în bronșita cronică și bronșiectazie.

Dintre antitusive cele mai active sunt cele centrale, în mod deosebit opioidele. Acestea din urmă trebuie evitate în tusea cronică și la persoane cu predispoziție la farmacodependență. Antitusivele periferice se folosesc numai când tusea este declanșată prin iritarea anumitor teritorii (mucoasa nazală, cea faringiană, arborele bronșic).

La vârstnici se preferă administrarea antitusivelor sub formă de sirop sau soluții.

b) Codeina se administrează oral, 5-10-15 mg o dată, repetat la nevoie de 3-4 ori pe zi, nu mai repede de 4 ore între prize.

c) Clofedanol este administrat în picături din soluția 5%, 15-20 picături de 3-5 ori pe zi.

d) Noscapina se administrează 10-20 mg de 3-4 ori pe zi.

e) Glaucina se administrează în soluție 2%, 20 picături de 3-4 ori pe zi.

f) Butamirat se dau câte 5 mg de 3-4 ori pe zi.

g) Oxeladin se administrează 10 mg de 2-3 ori pe zi.

52. ANTIHISTAMINICE

52.1. FARMACODINAMIE, FARMACOCINETICĂ

Antihistaminicele H_1 sunt clasificate după structura chimică:

- a) Eteri aminoalchilici (clemastina, clorfenoxamina)
- b) Alchilamine substituie (clorfeniramina, dimetinden)
- c) Etilendiamine substituie (cloropiramina)
- d) Derivați de fenotiazină (prometazina, alimemazina, oxomemazina)
- e) Derivați de piperazină (oxatomid, cetirizina)
- f) Alte antihistaminice de uz sistemic (terfenadina, astemizol, ciproheptadina, setastina, tiosulfat de sodiu).

Antihistaminicele H_1 acționează ca antagoniști competitivi ai histaminei, inhibând efectele acesteia asupra mușchilor netezi viscerali și acțiunile sale vasculare. Au acțiune antialergică, inhibând fenomenele dependente de receptorii H_1 , îndeosebi cele vasculare (dilatatie, permeabilitate). Au și efecte proprii, îndeosebi inhibitoare asupra SNC (derivații eteri aminoalchilici și de fenotiazină), parasimpatolitice, adrenolitice.

Substanțele antihistaminice H_1 se deosebesc între ele prin potența farmacodinamică (exprimată în doza terapeutică medie) și prin caracterele farmacocinetice (care determină durata acțiunii).

Durata acțiunii este de: 3-6 ore pentru clorfenoxamina, clorfeniramina, dimetinden, cloropiramina; 8-12 ore pentru clemastina, prometazina, alimemazina, oxatomid, terfenadina, ciproheptadina; 12-14 ore pentru astemizol, cetirizina.

52.2. FARMACOTOXICOLOGIE

Deprimare SNC cu astenie, somnolență, amețeli, tulburări de concentrare apar mai ales după substanțe din grupa eteri aminoalchilici și fenotiazine. Aceste efecte sunt reduse după ceilalți derivați. Alte efecte adverse sunt fenomenele dispeptice, tulburările de tip anticolinergic, creșterea apetitului.

52.3. FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE

a) Aspecte generale.

Antihistaminicele H_1 reprezintă un tratament simptomatic-patogenic al manifestărilor alergice. Efectele lor sunt evidente și utile când participarea histaminei la manifestările respective este importantă. Influențează predominant reacțiile alergice imediate, modificând mai ales tulburările de permeabilitate capilară.

În prescrierea antihistaminicelor H_1 se vor avea în vedere efectele asupra SNC. Substanțele sedative se folosesc ca "antihistaminice de noapte", înainte de culcare. Celelalte pot fi folosite ca "antihistaminice de zi", ambulator.

b) Intervalul dintre prize este dependent cu durata acțiunii. Se administrează (vezi cap. 51.1.): de 3 ori pe zi, substanțele cu durata acțiunii de 3-6 ore; de 2 ori pe zi, dimineața și seara, substanțele cu durata acțiunii 8-12 ore; o dată pe zi, substanțele cu durata acțiunii 12-24 ore.

c) Dozele pentru o administrare sunt: 60 mg pentru terfenadina; 30 mg pentru oxatomid; 25 mg pentru cloropiramina; 20 mg pentru clorfenoxamina; 10 mg pentru cetirizina, astemizol; 12,5 mg pentru prometazina; 4 mg pentru clorfeniramina, ciproheptadina; 2,5-5 mg pentru alimemazina; 1 mg pentru clemastina, dimetinden.

ANEXA 1

Medicamente care trebuie evitate sau utilizate cu precauție în boli hepatice.
(Reproducere selectivă după "British National Formulary", Nr.26, 1993, cu
permisiunea editorului "The Pharmaceutical Press").

Medicamente	Comentarii
1	2
Acid chenodeoxicolic	Se evită în boli cronice hepatice; bolnavii cu vezicula biliară nefuncțională nu răspund.
Acid dehidrocolic	Se evită în colestază intrahepatică sau obstrucție biliară completă.
Acid etacrinic v. Diuretice de ansă	
Acid mefenamic v. AINS	
Acid nalidixic	Parțial conjugat în ficat.
AINS - antiinflamatoare nesteroidiene	Risc crescut de sângerare gastrointestinală și pot produce retenție hidrică.
Alfentanil v. Analgezice opioide	
Alprazolam v. Anxiolitice, hipnotice	
Aminofilina v. Teofilina	
Amitriptilina v. Antidepresive triciclice	
Amlodipina	Se reduce doza.
Anabolizante steroidice	Se evită, toxicitate proporțională cu doza.
Analgezice v. AINS, analgezice opioide	
Analgezice opioide	Se evită - pot precipita coma.
Androgeni	Se evită, toxicitate proporțională cu doza, retenție hidrică.
Antiacide	La bolnavi cu retenție hidrică se evită cele ce conțin sodiu. Se evită cele ce produc constipație - pot precipita coma.
Anticoagulante orale	Se evită, mai ales dacă timpul de protrombină este prelungit.
Antidepresive, inhibitori MAO v. IMAO	
Antidepresive, inhibitori ai recaptării serotoninei	Se reduce doza.

1	2
Antidepresive triciclice și înrudite	Triciclicele sunt preferate față de IMAO, dar efectele sedative sunt crescute; iprindol poate produce toxicitate hepatică idiosincrazică; lofepramin contraindicat.
Antihistaminice	Se evită - pot precipita coma.
Antipsihotice	Toate pot precipita coma; fenotiazinele sunt hepatotoxice.
Anxiolitice și hipnotice	Toate pot precipita coma; doze mici de lorazepam sau oxazepam probabil mai sigure; se reduce doza orală de clormetiazol.
Aspirina	Se evită - risc crescut de sângerare gastro-intestinală.
Astemizol v. Antihistaminice	
Aur (auranofin, aurotiomalat)	Se evită în boli hepatice severe.
Auranofin v. Aur	
Aurotiomalat de sodiu v. Aur	
Azapropazon v. AINS	
Azatioprin	Reducerea dozei.
Benorilat v. Aspirin	
Benperidol v. Antipsihotice	
Benzodiazepine v. Anxiolitice și hipnotice	
Beta-blocante v. medicamentele respective	
Bezafibrat	Se evită în boli hepatice grave.
Bromazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Bumetanid v. Diuretice de ansă	
Bupivacaina v. Lidocaina	
Buprenorfina v. Analgezice opioide	
Carbenoxolon	Produce retenție de sodiu și apă și hipokaliemie.
Ciclopentiazida v. Tiazide	
Cimetidina	Risc crescut de confuzie; se reduce doza.
Cinarizina v. Antihistaminice	
Ciproheptadina v. Antihistaminice	
Cisaprid	Inițial doza pe jumătate.
Clemastin v. Antihistaminice	
Clindamicin	Se reduce doza.
Clobazam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Clofibrat	Se evită în boli hepatice severe.
Clomipramina v. Antidepresive triciclice	

1	2
Clopamid v. Tiazide	
Cloral hidrat v. Anxiolitice, Hipnotice	
Cloramfenicol	Se evită - risc crescut de depresie medulară.
Clorazepat v. Anxiolitice, Hipnotice	
Clozapin v. Antipsihotice	
Clordiazepoxid v. Anxiolitice, Hipnotice	
Clorfeniramina v. Antihistaminice	
Clometiazol	Se reduce doza orală; v. Anxiolitice, Hipnotice.
Clorotiazida v. Tiazide	
Clorpromazina v. Antipsihotice	
Clorpropamida v. Sulfoniluree	
Clortalidon v. Tiazide	
Codeina v. Analgezice opioide	
Colestiramina	Interferă cu absorbția vitaminelor liposolubile și pot agrava malabsorbția în ciroza biliară primară.
Dantrolen	Se evită - poate produce tulburări hepatice severe.
Desipramina v. Antidepresive triciclice	
Dextrometorfan v. Analgezice opioide	
Dextromoramida v. Analgezice opioide	
Dextropropoxifen v. Analgezice opioide	
Diazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Diclofenac v. AINS	
Diñunisal v. AINS	
Dihidrocodeina v. Analgezice opioide	
Diltiazem	Se reduce doza.
Dimetinden v. Antihistaminice	
Difenoxilat v. Analgezice opioide	
Diuretice de ansă	Hipokaliemia poate precipita coma; diureticele care rețin potasiul pot preveni aceasta; risc crescut de hipomagnezieemie în ciroza alcoolică.
Doxepin v. Antidepresive triciclice	
Doxorubicin	Se reduce doza în funcție de concentrația bilirubinei.
Droperidol v. Antipsihotice	
Epirubicin	Se reduce doza în funcție de concentrația bilirubinei.

1	2
Ergotamina	Se evită în boli hepatice severe - risc crescut de toxicitate.
Eritromicina	Poate produce hepatotoxicitate idiosincrazică.
Estrogeni	Se evită.
Etodolac v. AINS	
Fenilburazona v. AINS	
Fenbufen v. AINS	
Feniramina v. Antihistaminice	
Fenitoina	Se reduce doza.
Fenofibrat v. Clofibrat	
Fenobarbital	Poate precipita coma.
Fenoprofen v. AINS	
Fenotiazine v. Antipsihotice	
Fentanil v. Analgezice opioide	
Flecainida	Se evită (sau se reduce doza) în boli hepatice severe.
Flufenazin v. Antipsihotice	
Flunitrazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Fluoxetin v. Antidepresive, inhibitori ai recaptării serotoninei.	
Flupentixol v. Antipsihotice	
Flurazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Flurbiprofen v. AINS	
Fluspirilen v. Antipsihotice	
Fluvoxamin v. Antidepresive, inhibitori ai recaptării serotoninei.	
Furasemid v. Diuretice de ansă	
Gemfibrozil	Se evită în boli hepatice severe.
Glibenclamid v. Sulfoniluree	
Gliclazid v. Sulfoniluree	
Glipizid v. Sulfoniluree	
Gliquidon v. Sulfoniluree	
Haloperidol v. Antipsihotice	
Hidroclorotiazida v. Tiazide	
Hidroflumetiazida v. Tiazide	
Hidroxizina v. Anxiolitice, Hipnotice	
Ibuprofen v. AINS	
Idarubicin	Se reduce doza în funcție de concentrația bilirubinei.
IMAO	Pot produce hepatotoxicitate idiosincrazică.

1	2
Imipramina v. Antidepresive triciclice	
Indapamid v. Tiazide	
Indometacin v. AINS	
Inhibitori de monoaminoxidază v. IMAO	
Isoniazid	Se evită - hepatotoxicitate idiosincrazică mai frecventă.
Itraconazol	Se evită - toxicitate corelată cu doza.
Ketoconazol	Induce reacții de tip hepatită; se cumulează în boli hepatice severe; contraindicată, exceptând cazurile fără alternativă.
Ketoprofen v. AINS	
Ketotifen v. Antihistaminice	
Labetalol	Se evită - posibil toxicitate hepato-celulară severă.
Lidocaina	Se evită (sau se reduce doza) în boli hepatice severe.
Lincomicina	Se evită dacă este posibil.
Lorazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Magneziu sulfat	Se evită în coma hepatică dacă există risc de insuficiență renală.
Maprotilina v. Antidepresive triciclice	
Medazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Meprobamat v. Anxiolitice, Hipnotice	
Metformin	Se evită - risc crescut de acidoză lactică.
Metadona v. Analgezice opioide	
Metotrexat	Toxicitate corelată cu doza - se evită în boli nemaligne (de exemplu psoriasis).
Metildopa	Se evită - risc crescut de hepatotoxicitate.
Metoclopramid	Se reduce doza în boli hepatice severe.
Metoprolol	Se reduce doza orală.
Metronidazol	Se reduce doza în boli hepatice severe.
Mexiletin	Se evită (sau se reduce doza) în boli hepatice severe.
Mianserin v. Antidepresive triciclice	
Morfina v. Analgezice opioide	
Nadrolon v. Anabolizante steroide	
Naproxen v. AINS	
Nicardipin	Se reduce doza.

1	2
Nifedipin	Se reduce doza.
Nitrazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Nitroprusiat	Se evită în boli hepatice severe.
Nortriptilina v. Antidepresive triciclice	
Omeprazol	În boli hepatice severe doza maximă 20 mg pe zi.
Oxatomid v. Antihistaminice	
Oxazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Oxprenolol	Se reduce doza orală.
Oximetolon v. Anabolizante steroide	
Paracetamol	Toxicitate corelată cu doza - se evită doze mari.
Pentazocina v. Analgezice opioide	
Petidina v. Analgezice opioide	
Pimozid v. Antipsihotice	
Pipotiazina v. Antipsihotice	
Piroxicam v. AINS	
Prednisolon	Efecte adverse mai frecvente.
Prednison	Preferabil prednisolon.
Primidona	Poate precipita coma.
Procainamida	Se evită sau se reduce doza
Proclorperazina v. Antipsihotice	
Promazina v. Antipsihotice	
Propafenona	Se reduce doza.
Propranolol	Se reduce doza orală.
Protriptilina v. Antidepresive triciclice	
Pirazinamida	Se evită - toxicitate hepatică.
Ranitidina	Risc crescut de confuzie; se reduce doza.
Rifampicina	Eliminare tulburată; risc crescut de hepatotoxicitate; se evită sau nu se depășesc 8 mg/kg zilnic.
Simvastatin	Se evită - hepatotoxic.
Stanozolol v. Anabolizante steroide	
Sulindac v. AINS	
Sulfoniluree	Risc crescut de hipoglicemie în boli hepatice severe; se evită sau se folosesc doze mici; pot produce icter.
Suxametoniu	Apnee prelungită în boli hepatice severe.
Temazepam v. Anxiolitice, Hipnotice	

1	2
Terfenadin v. Antihistaminice	
Testosteron v. Androgeni	
Teofilina	Se reduce doza.
Tiazide	Hipokaliemia poate precipita coma (diureticele care rețin potasiul pot preveni); risc crescut de hipomagnezie în ciroza alcoolică.
Tietilperazina v. Antipsihotice	
Tiopental	Se reduce doza pentru inducție în boli hepatice severe.
Tioridazina v. Antipsihotice	
Tolbutamida v. Sulfoniluree	
Triazolam v. Anxiolitice, Hipnotice	
Triclofos v. Anxiolitice, Hipnotice	
Trifluoperazina v. Antipsihotice	
Trifluoperidol v. Antipsihotice	
Trimipramin v. Antidepresive tricyclice	
Valproat	Se evită dacă este posibil - hepatotoxicitate și insuficiență hepatică pot apare (de obicei în primele 6 luni).
Verapamil	Se reduce doza.
Zopiclon	Se reduce doza.

ANEXA 2

Medicamente evitate sau utilizate cu precauții în insuficiența renală.
(Reproducerea selectivă după "British National Formulary", Nr.26, 1993, cu
permisiunea editorului "The Pharmaceutical Press").

Medicamente	RFG (ml/min)	Recomandări pentru doze	Comentarii
1	2	3	4
Acebutolol	<10	Inițial doze mici	Acumulare de metaboliți activi
Acetazolamida	<50	Se evită	Acidoză metabolică
Acipimox	<50	Doze reduse	
Aciclovir	<50	Doze reduse	Posibil creștere trecătoare a ureei plasmatică
Acid etacrinic	<10	Se evită	Ototoxic
Acid mefenamic v. AINS			
Acid nalidixic	<20	Se evită	Risc crescut de greață, vome, erupții, fotosensibilizare
AINS (antiinfla- matoare nesteroidiene)	<50	Se evită dacă este posibil	Deteriorarea funcției renale; retenție de sodiu și apă
Alcuronium v. Tubocurarina			
Alfentanil v. Analgezice opiacee			
Alopurinol	10-20	Max.200 mg/zi	Toxicitate crescută
	<10	Max.100 mg/zi	Erupții
Alprazolam v. Anxiolitice, hipnotice			
Alteplase	<20		Risc de hiperkaliemie
Aluminiu săruri	<10		Aluminiul se poate cumula
Amantadina	20-50	Doze reduse	Excreție renală
	<20	Se evită	

1	2	3	4
Amikacina v. Aminoglicozide			
Amilorid v. Diuretice care rețin potasiul			
Aminoglicozide	<50	Doze reduse Monitorizarea concentrației plasmatice	Ototoxice Nefrotoxice
Amiodarona	<20		Acumularea iodului crește riscul disfuncției tiroidiene Erupții mai frecvente
Amoxicilina	<10	Doze reduse	Nefrotoxică
Amfotericina	<50	Utilizare numai dacă nu există alternativă	
Ampicilina	<10	Doze reduse	Erupții mai frecvente
Analgezice v. Analgezice opioide și AINS			
Analgezice opioide	<20	Doze mici. Se evită codeina, dihidrocodeina, morfină	Sensibilitate cerebrală crescută
	<10	Se evită dextro- propoxifen, petidina	
Antipsihotice	<10	Inițial doze mici	Sensibilitate cerebrală crescută
Anxiolitice, hipnotice	<10	Inițial doze mici	Sensibilitate cerebrală crescută
Aspirina	<10	Se evită	Retenție hidrică; deteriorarea funcțiilor renale; risc crescut de sângerări gastro- intestinale
Atenolol	<20	Doze reduse	Eliminare neschimbat
Aur (auranofin, aurotiomalat)	<50	Se evită	Nefrotoxic
Azatioprin	<10	Doze reduse	
Azlocilin	<20	Doze reduse	
Aztreonam	<20	Doze reduse	
Bacampicilin	<10	Doze reduse	Erupții mai frecvente
Baclofen	<50	Doze reduse	Eliminare renală
Benorilat v. Aspirin			

1	2	3	4
Benperidol v. Antipsihotice			
Benzodiazepine v. Anxiolitice, Hipnotice			
Benzilpenicilina	<10	Max. 6 g/zi	Neurotoxicitate - doze mari pot produce convulsii
Beta-blocante	<10	Inițial doze mici	
Betanidin	<20	Se evită	Hipotensiune ortostatică; scade fluxul sanguin renal
Bezafibrat	10-50	Doze reduse	Deteriorarea funcției renale
	<10	Se evită	
Bicarbonat de sodiu	<10	Se evită	
Bleomicina	<20	Doze reduse	
Bromazepam v. Anxiolitice, hipnotice			
Bumetanid	<20	Pot fi necesare doze mai mari	
Captopril	<50	Doze reduse și monitorizarea răspunsului. Se evită dacă este posibil	Neurotoxic; ototoxic. Eliminat renal. Hiperkaliemie și alte efecte adverse mai frecvente
Carbenicilin	<20	Doze reduse	Neurotoxic; poate produce hemoragii; 1 g conține 5,4 mmoli sodiu
Carbenoxolon	<10	Se evită	Retenție hidrică
Carboplatin v. Cisplatin			
Cefadroxil	<20	Doze reduse	
Cefalexin	<10	Max. 500 mg/zi	
Cefalotin	<50	Se evită	Nefrotoxic
Cefamandol	<50	Doze reduse	
Cefazolin	<50	Doze reduse	
Cefradin	<50	Doze reduse	
Cefotaxim	<5	Doze pe jumătate	
Cefoxitin	<50	Doze reduse	
Cefsulodin	<20	Doze reduse	
Ceftazidim	<50	Doze reduse	

1	2	3	4
Cefuroxim	<50	Doze parenterale reduse	
Cloral hidrat v. Anxiolitice, Hipnotice Cloramfenicol	<10	Se evită, în afară de cazurile când nu există alternativă	Deprimarea hematopoiezei corelată cu doza
Clordiazepoxid v. Anxiolitice, Hipnotice Clormetiazol v. Anxiolitice, Hipnotice Clorochina	10-50	Doze reduse	Numai în utilizare prelungită
	<10	Se evită	
Clorotiazida v. Tiazide Clorpromazina v. Antipsihotice Clorpropamida	<50	Se evită	Tolbutamida și gliquidon alternative
Clortalidon v. Tiazide Cimetidina	10-20 <10	400-600 mg/zi 400 mg/zi	Risc de confuzie
Ciprofloxacina	<20	Doze pe jumătate	
Cisaprid	<20	Inițial doze pe jumătate	
Cisplatin	<50	Se evită dacă este posibil	Nefrotoxic
Clobazam v. Anxiolitice, Hipnotice Clofibrat	10-20 <10	Doze reduse Se evită	Deteriorarea funcției renale; miopatie
Clopamid v. Tiazide Codeina	<20	Se evită	Efect crescut și prelungit. v. Analgice opioide
Colchicina	<10	Se evită sau se reduce doza dacă nu există alternativă	
Colistina	<50	Doze reduse	Nefrotoxic; neurotoxic
Co-trimoxazol	<20	Doze reduse	Erupții și tulburări sanguine; poate produce deteriorarea funcției renale

1	2	3	4
Ciclofosfamida	<20	Doze reduse	
Cicloserina	<50	Se evită	
De-Nol [®]	<10	Se evită	
Dextrometorfan v. Analgezice opioide			
Dextromoramid v. Analgezice opioide			
Dextropropoxifen	<10	Se evită	Toxicitate SNC crescută
Diazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Diazoxid	<10	75-150 mg i.v.	Creșterea efectului hipotensiv
Diclofenat v. AINS			
Difenoxilat v. Analgezice opioide			
Digitoxina	<10	Max. 100 μ g/zi	Ca digoxina
Digoxina	20-50	250 μ g/zi	Toxicitate crescută
	10-20	125-250 μ g/zi	prin tulburări
	<10	până la 125 μ g/zi	electrolitice în
			insuficiență severă
Disopiramid	20-50	100 mg la 8 ore sau 150 mg la 12 ore	
	10-20	100 mg la 12 ore	
	<10	150 mg la 24 ore	
Diuretice care rețin potasiul	20-50	Se monitorizează potasemia	Risc crescut de hiperkaliemie în
	<20	Se evită	insuficiență renală; amilorid se excretă renal netransformat
Domperidon	<10	Doze reduse cu 30-50%	
Droperidol v. Antipsihotice			
Enalapril	<50	Doze reduse și monitorizarea răspunsului; se evită dacă este posibil	Ca pentru Captopril
Efedrina	<10	Se evită	Toxicitate SNC crescută
Ergotamina	<20	Se evită	Grețuri, vome; risc de vasoconstricție renală

1	2	3	4
Etambutol	<50	Se evită	Pericol pentru nervul optic
Etretinat	<50	Se evită	Risc crescut de toxicitate
Famotidina	<20	Doze reduse	
Fenilbutazona v. AINS			
Fenobarbital	<10	Se evită doze mari	
Fenofibrat	20-50	200 mg/zi	
	<20	100 mg/zi	
Fenoprofen v. AINS			
Fenotiazine v. Antipsihotice			
Fentanil v. Analgezice opioide			
Fluconazol	<50		Doza redusă pentru terapie cu doze repetate
Flucitozina	<50	Doze reduse	
Flufenazina v. Antipsihotice			
Flunitrazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Fluoxetin	<20	Inițial doze mai mici	
	<10	Se evită	
Flupentixol v. Antipsihotice			
Flurazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Flurbiprofen v. AINS			
Fluspirilen v. Antipsihotice			
Fluvoxamin	<20	Inițial doze mai mici	
Flurosemid	<20	Pot fi necesare doze mai mari	După injectarea i.v. rapidă poate apărea surditate
Galamina	<20	Se evită	Paralizie prelungită
Gemfibrozil	<10	Inițial 900 mg/zi	
Gentamicin v. Aminoglicozide			
Glibenclamid	<10	Se evită	Risc de hipoglicemie prelungită
Gliclazid	<10	Inițial doze mici	Risc de hipoglicemie
Glipizid	<10	Inițial doze mici	Risc de hipoglicemie
Gliquidon	<10	Poate necesita reducerea dozei	Risc de hipoglicemie
Guanetidin	<20	Se evită	Hipotensiune

1	2	3	4
Haloperidol v. Antipsihotice			ortostatică, scăderea fluxului sanguin renal
Hidralazina	<10	Inițial doze mici	Creșterea efectului hipotensiv
Hidroclorotiazida v. Tiazide			
Hidroflumetiazida v. Tiazide			
Hidroxiclороchina	10-50	Doze reduse	Numai în utilizare prelungită
	<10	Se evită	
Hipnotice v. Anxiolitice, Hipnotice			
Ibuprofen v. AINS			
Idarubicin	<50	Doze reduse	
Indapamid v. Tiazide			
Indometacin v. AINS			
Insulina	<10	Poate fi necesară reducerea dozelor	Scăderea nevoilor de insulină. Tulburarea răspunsului compensator la hipoglicemie
Isoniazid	<10	Max. 200 mg/zi	Neuropatie periferică
Isotretinoin	<50	Se evită	Risc crescut de toxicitate
Kanamycin v. Aminoglicozide			
Ketoprofen v. AINS			
Lincomycin	<20	Se folosește clindamicin	
Lisinopril	<50	Doze reduse și monitorizarea răspunsului	Ca pentru Captopril
Litiu	20-50	Se evită dacă este posibil sau se reduce doza și monitorizarea atentă a concentrației plasmatice	
	<20	Se evită	

1	2	3	4
Lorazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Magneziu, săruri	<20	Se evită sau se reduce doza	Risc crescut de toxicitate
Medazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Melfalan	<20	Doze reduse	
Meprobamat v. Anxiolitice, Hipnotice			
Mercaptopurina	<20	Doze reduse	
Mesalazina	<50	Se evită	Nefrotoxic
Metformin	<50	Se evită	Risc crescut de acidoză lactică
Metadona v. Analgezice opioide			
Metildopa	<10	Inițial doze mici	Creșterea efectului hipotensiv și sedativ
Metoclopramid	<10	Se evită sau se reduce doza	Risc crescut de reacții extrapiramidale
Metoprolol	<10	Inițial doze mici	Concentrații plasmatice mai mari; poate scădea fluxul sanguin renal și afecta funcția renală
Metotrexat	20-50	Doze reduse	Acumulare; nefro-
	<20	Se evită	toxic
Mezlocilin	<10	Doze reduse	
Morfina	<20	Se evită	Efect crescut și prelungit
Naproxen v. AINS			
Neomicina	<50	Se evită	Ototoxic; nefrotoxic
Nicardipin	<20	Inițial doze mici	
Nifedipin	<20	Inițial doze mici	Deteriorarea reversibilă a funcției renale
Nitrazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Nitrofurantoina	<50	Se evită	Neuropatie periferică
Nitroprusid	<20	Se evită folosirea prelungită	
Norfloxacin	10-20	Doze pe jumătate	
	<10	Se evită	

1	2	3	4
Ofloxacin	20-50 <20	Doze pe jumătate 100 mg la 48 ore	
Oxazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Oxprenolol v. Beta-blocante			
Pancuronium v. Tubocurarina			
Paroxetin	<20	Inițial doze mai mici	
Penicilamina	<50	Se evită dacă este posibil sau se reduce doza	Nefrotoxic
Pentazocin v. Analgezice opioide			
Perindopril	<50	Doze reduse și monitorizarea răspunsului	Ca pentru Captopril
Petidina	<10	Se evită	Toxicitate SNC crescută
Pimozid v. Antipsihotice			
Pindolol	<20	Doze reduse	Excretat nemodificat
Piperacilin	<20	Doze reduse	
Piperazina	<10	Doze reduse	Neurotoxic
Pipotiazina v. Antipsihotice			
Piroxicam v. AINS			
Pivampicilina	<10	Doze reduse	Erupții mai frecvente
Potasiu, săruri	<20	Se evită folosirea de rutină	Risc crescut de hiperkaliemie
Prazosin	<10	Inițial doze mici	Creșterea sensibilității la efect hipotensiv și posibil toxicitate SNC
Primidona	<10	Se evită doze mari	
Probenecid	<20	Se evită	Îneficace și toxicitate crescută
Procainamida	<50	Se evită sau doze reduse	
Procarbazina	<20	Doze reduse	
Proclorperazina v. Antipsihotice			
Proguanil	<10	Se evită sau se reduce doza	Risc crescut de toxicitate hematologică

1	2	3	4
Promazina v. Antipsihotice			
Propiltiouracil	<50	Doze reduse	
Propranolol	<10	Inițial doze mici	Concentrații plasmatice mai mari după administrare orală; poate scădea fluxul sanguin renal și afecta funcția renală
Ranitidina	<10	Doze pe jumătate	Risc ocazional de confuzie
Sodiu, săruri	<10	Se evită	
Sotalol	<20	Doze reduse	Excreție neschimbat
Spironolactona v. Diuretice care rețin potasiul			
Streptomicina v. Aminoglicozide			
Sucralfat	<10	Se evită	Aluminiul poate fi absorbit
Sulfadiazina	<10	Se evită	Risc crescut de cristalurie
Sulfasalazina	<10	Se asigură aport înalt de lichid	Erupții și tulburări sanguine. Risc de cristalurie
Sulfinpirazona	<20	Se evită	Ineficace ca uricozuric
Sulfamide	<20	Se asigură aport înalt de lichide	Erupții și tulburări sanguine; risc de cristalurie
Sulfoniluree v. fiecare medicament			
Sulindac v. AINS			
Sulpirid	<20	Se evită dacă este posibil sau doze reduse	
Temazepam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Tetraciclina (excepție doxiciclina, minociclina)	<50	Se evită - se folosește doxiciclina sau minociclina dacă este necesar	Efect antianabolic, crește ureea plasmatică, deteriorarea funcției renale
Tiazide și diuretice înrudite	<20	Se evită	Ineficace

1	2	3	4
Tietilperazina v. Antipsihotice			
Tioridazina v. Antipsihotice			
Ticarcilin	<20	Doze reduse	1 g conține 5,3 mmoli sodiu
Timolol v. Beta-blocante			
Tobramicina v. Aminoglicozide			
Tocainidina	<50	Doze reduse	
Tolbutamida	<10	Poate necesita reducerea dozei	Risc crescut de hipoglicemie
Triamteren v. Diuretice care rețin potasiul			
Triazolam v. Anxiolitice, Hipnotice			
Triclofos v. Anxiolitice, Hipnotice			
Trifluoperazina v. Antipsihotice			
Trifluoperidol v. Antipsihotice			
Trimetoprim	<20	Doze reduse	
Tubocurarina	<20	Doze reduse	Paralizie prelungită cu doze mari sau repetate
Vancomicin	<50	Se evită uzul parenteral, dacă este posibil	Ototoxic; nefrotoxic
Vecuronium v. Tubocurarina			
Xameterol	<20	Doze reduse	Excreție renală
Zidovudina	<50		Excreție renală; risc crescut de toxicitate

Recomandările dozelor sunt bazate pe severitatea suferinței renale. Aceasta este exprimată prin rata filtrării glomerulare (RFG) măsurată curent prin clearance-ul creatininei. Concentrația creatininei serice poate fi folosită în schimb ca o măsură a funcției renale, dar este un ghid aproximativ dacă nu este corectat în funcție de vârstă, greutate, sex.

Afectarea renală este împărțită arbitrar în trei grade:

Gradul	RFG (ml/min)	Creatinina serică (aprox.)(μ moli/l)
Ușor	20-50	150-300
Moderat	10-20	300-700
Sever	<10	>700

Factori de conversie:

Litri/24 ore = ml/minut \times 1,44

ml/minut = litri/24 ore \times 0,69

Funcția renală scade cu vârsta; mulți bătrâni au RFG sub 50 ml/min care, datorită reducerii masei musculare, nu poate fi indicată prin creșterea creatininei serice. Este înțelept să se presupună existența unei afectări renale, cel puțin ușoare când se prescriu medicamente la vârstnici.

ANEXA 3

Medicamente administrate în perfuzie intravenoasă.

(Reproducere selectivă după "British National Formulary", Nr.26, 1993, cu permisiunea editorului "The Pharmaceutical Press").

Anexa cuprinde adia de glucoză 5% și 10%, clorură de sodiu 0,9%, sol. Ringer, sol. Hartmann. Compatibilitatea cu glucoza 5% și cu clorura de sodiu 0,9% indică compatibilitatea cu orice concentrație de clorură de sodiu și glucoză. Dacă se folosește apa pentru injecții, se va avea grijă să se evite soluția hipotonă. Informațiile din anexă se referă la produsele farmaceutice cu numele de înregistrare menționate; pentru alte produse trebuie verificată corespondența.

Medicament	Metoda de perfuzie
1	2
Acetilcisteina Parvolex ^R	Continuă în glucoză 5%
Actinomicina D Cosmegen Lyovac ^R	Prin tub picurător, în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Aciclovir sodic Zovirax IV ^R	Intermitent în clorură de sodiu 0,9% sau clorură de sodiu și glucoză sau sol. Hartmann
Inițial se face soluție cu 25 mg/ml în apă distilată sterilă sau clorură de sodiu 0,9%, apoi se diluează la cel mult 5 mg/ml cu lichidul de perfuzie; volum minim 50 ml; se perfuzează într-o oră.	
Amikacin sulfat Amikin ^R	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Se administrează în 30 minute.	
Aminofilin	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Amiodarona HCl Cordarone X ^R	Continuu sau intermitent în glucoză 5%
Volum de perfuzie inițial sugerat 250 ml, administrat în 20-120 minute; pentru perfuzii	

1	2
repetate până la 1,2 g într-un volum maxim de 500 ml; incompatibil cu clorura de sodiu.	
Amoxicilina sodică Amoxil ^R	Intermitent în glucoză 5% sau clorura de sodiu 0,9%
Prepararea soluției diluate și administrarea imediată; volum sugerat 100 ml administrat în 30-60 minute.	
Amfotericina sodică complex cu deoxicolat Fungizone ^R	Continuu în glucoză 5%
Se dizolvă cu atenție; preparatul trebuie diluat într-un volum mare; pH-ul glucozei să nu fie sub 4,2; se protejează de lumină; timp de perfuzie sugerat 6 ore.	
Ampicilina sodică Penbritin ^R	Intermitent în glucoza 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Prepararea soluției diluate și administrarea imediată; volum sugerat 100 ml administrat în 30-60 minute; perfuzia continuă nu este recomandată.	
Aprotinina Trasyol ^R	Continuă sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Atenolol Tenormin ^R	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Timp de perfuzie sugerat 20 minute.	
Atracurium Tracrium ^R	Continuă în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Stabilitatea variază cu diluantul.	
Azatioprina Imuran ^R	Prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Soluția preparată trebuie administrată imediat.	
Azlocilin sodic Securopen ^R (5g)	Intermitent în glucoză 5% și 10% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Perfuzie intermitentă sugerată pentru doze peste 2g; administrare în 20-30 minute.	
Aztreonam Azactam ^R	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer sau sol. Hartmann
Se dizolvă inițial în apă distilată sterilă (1g/3ml), apoi se diulează la o concentrație de cel	

1	2
puțin 20 mg/ml; administrare în 20-60 minute.	
Benzilpenicilina sodică Crystapen ^R Volum sugerat 100 ml, administrat în 30-60 minute.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Betametazon sodiu fosfat Betnesol ^R	Continuu sau intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Bleomicin sulfat Administrare lentă; volum sugerat 200 ml.	Intermitent în clorură de sodiu 0,9%
Bumetanid Burinex ^R Volum sugerat 500 ml; administrare în 30-60 minute.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Calciu gluconat Se evită bicarbonați, fosfați, sulfați.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Carbenicilină sodică Pyopen ^R Volum sugerat 100 ml, administrat în 30-40 minute.	Intermitent în glucoză sau apă distilată
Carmustin BiCNU ^R Administrare în 1-2 ore.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Cefalotina sodică Keflin ^R Perfuzia continuă nu este recomandată.	Intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol.Hartmann
Cefazolină sodică Kefzol ^R	v. Cefalotina sodică
Cefuroxim sodic Zinacef ^R Volum sugerat 50-100 ml, administrat în 30 minute.	v. Cefalotina sodică
Cefamandol nafat Kefadol ^R	v. Cefalotina sodică

1	2
Cefotaxim sodic Claforan ^R Volum sugerat 40-100 ml, administrat în 20-60 minute.	v. Cefalotina sodică
Cloramfenicol succinat sodic Kemicetine ^R	Intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Cimetidina Tagamet ^R Pentru perfuzie intermitentă volum sugerat 100 ml, administrat în 30-60 minute.	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Cisplatin Volum sugerat 1 litru, administrat în 6-8 ore.	Continuu în clorură de sodiu 0,9% sau clorură de sodiu și glucoză
Clonazepam Rivotril ^R Volum sugerat 250 ml.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Co-amoxiclav Augmentin ^R Volum sugerat 50-100 ml, administrat în 30-40 minute și în totalitate în 2 ore de la prepararea soluției.	Intermitent în clorură de sodiu 0,9%
Colistin sulfometat sodic Colomycin ^R Maximum 6 ore între prepararea soluției și terminarea administrării.	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Co-trimoxazol Bactrim ^R pentru perfuzii Septrin ^R pentru perfuzii Soluția din fiolă are pH-ul circa 10; timp de administrare sugerat 90 minute; Bactrim ^R poate fi perfuzat în sol.Hartmann.	Continuu în glucoză 5% și 10% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol.Ringer
Ciclofosfamida Endoxan ^R Pentru perfuzie intermitentă volum sugerat 50-100 ml, administrat în 5-15 minute; maxim 30 minute între prepararea soluției și terminarea perfuziei.	Intermitent sau prin tub picător în apă distilată

1	2
Ciclosporina Sandimun ^R Diluare la concentrația de 50 mg în 20-100 ml; administrare în 2-6 ore.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Citarabina Alexan ^R Cytosar ^R Se verifică containerul pentru opalescență sau precipitat în timpul administrării.	Continuu sau intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Dacarbazin DTIC-Dome ^R Volum sugerat 125-250 ml, administrat în 15-30 minute; protejarea perfuziei de lumină.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Desferoxamina mesilat Desferal ^R	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Dexametazon sodiu fosfat Decadron ^R Dexamethosone (Organon)	Continuu sau intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Diazepam Valium ^R Diluare la o concentrare de maxim 40 mg/500 ml; maxim 6 ore între prepararea soluției și terminarea administrării; absorbit parțial de plasticul setului de perfuzie.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Digoxin Lanoxin ^R Se administrează lent.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Disopiramid fosfat Rythmodan ^R Ritm maxim pentru perfuzia continuă 20-30 mg/oră (sau 400 μ g/kg/oră).	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer sau sol. Hatmann
Dobutamin HCl Dobutrex ^R sol. Diluare la o concentrație de 0,5-1 mg/ml; soluții mai concentrate (maxim 5 mg/ml) se administrează cu pompa de perfuzie; incompatibil cu bicarbonat.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%

1	2
Dopamin HCl Intropin ^R Diluare la o concentrație de 1,6 mg/ml; incompatibil cu bicarbonat.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Doxorubicin HCl Doxorubicin Rapid Dissolution, Doxorubicin Solution	Prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Edetamin Ladclair ^R Diluare la o concentrație de maxim 3%; volum sugerat 250-500 ml, administrat în cel puțin o oră.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Epirubicin HCl Pharmorubicin ^R Dizolvare inițială în clorură de sodiu 0,9% sau apă distilată (10 mg în 5 ml, 20 mg în 10 ml, 50 mg în 25 ml).	Prin tub picător în clorură de sodiu 0,9%
Eritromicin lactobionat Erythrocin ^R Dizolvare inițială în apă distilată (1 g/ 20 ml), apoi diluare la o concentrație de 1 mg/ml pentru perfuzie continuă și 1-5 mg/ml pentru perfuzia intermitentă.	Continuu sau intermitent în glucoză 5% (neutralizată cu bicarbonat de sodiu) sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Etanol Diluare la o concentrație de 5%-10%.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer sau sol. Hartmann
Etoposid Vepesid ^R Diluare la o concentrație maximă de 250 μ g/ml și administrare în cel puțin 30 minute și cel mult 6 ore; controlul flaconului pentru opalescență și precipitat în timpul administrării; poate dizolva unele tipuri de filtre.	Intermitent în clorură de sodiu 0,9%
Fier dextran Inferon ^R Volum sugerat 500 ml.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%

1	2
Fluorouracil sodic Pentru perfuzie continuă volum sugerat 500 ml, administrat în 4 ore.	Continuu sau prin tub picător în glucoză 5%
Folinic acid (sare de calciu) Calcium Leucovorin ^R Refolinon ^R Calcium Leucovorin ^R poate fi perfuzat în glucoză 5% și 10% sau sol. Hartmann.	Continuu în clorură de sodiu 0,9%
Furosemid sodic Lasix ^R pH-ul perfuziei trebuie să fie peste 5,5; sol. glucoză nu sunt recomandate.	Continuu în clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Gentamicin sulfat Cidomycin ^R Volum sugerat pentru perfuzie intermitentă 50-100 ml, administrat în 20 minute.	Intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Heparină sodică Poate fi convenabilă administrarea cu o pompă cu motor.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Hidrocortizon sodiu succinat Efcortelan Soluble ^R Solu-Cortef ^R	Continuu sau intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Idarubicin HCl Zavedos ^R Dizolvare inițială în apă distilată; administrare în 5-10 minute.	Prin tub picător în clorură de sodiu 0,9%
Insulină solubilă Absorbită parțial de plasticul setului de perfuzie.	Continuu în clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Isoprenalină HCl Saventrine IV ^R Diluare în volum mare, maximum 500 ml; pH-ul perfuziei să fie sub 5.	Continuu în glucoză 5% sau glucoză și clorură de sodiu
Isosorbid dinitrat Cedocard IV ^R Isoket 0,05% ^R Isoket 0,1% ^R Absorbit parțial de containerul de perfuzie din polivinil; se utilizează de preferință	Continuu în glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%

1	2
<p>container din sticlă sau polietilen sau se administrează prin pompă cu seringă. Isoket 0,05%^R poate fi administrat alternativ nediulat, utilizând o pompă cu seringă din sticlă sau plastic rigid.</p>	
<p>Kanamycin sulfat Kannasyn^R Diluare la 2,5 mg/ml și administrare cu rata de 3-4 ml/minut.</p>	<p>Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%</p>
<p>Ketamin HCl Ketalar^R Diluare la 1 mg/ml; perfuzie micropicătoare pentru menținerea anesteziei.</p>	<p>Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%</p>
<p>Lidocaină HCl Xylocard 20%^R Concentrație sugerată pentru perfuzie 0,2%.</p>	<p>Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer</p>
<p>Lincomycin HCl Lincocin^R Volum minim sugerat 250 ml; perioadă minimă de perfuzie o oră.</p>	<p>Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%</p>
<p>Melfalan Alkeran^R Dizolvare inițială în solventul și diluantul furnizat, apoi diluare cu lichidul de perfuzie; maxim 2 ore între preparare și terminarea administrării.</p>	<p>Continuu sau prin tub picător în clorură de sodiu 0,9%</p>
<p>Metotrexat sodic Methotrexate (Lederle) Diluare în volum mare; maxim 24 ore între preparare și terminarea administrării.</p>	<p>Continuu sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann sau sol. Ringer</p>
<p>Metilprednisolon sodiu succinat Solu-Medrol^R</p>	<p>Continuu sau intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%</p>
<p>Metoclopramid HCl Maxolon High Dose^R Doza inițială (de încărcare), diluată cu 50-100 ml și administrată în 15-30 minute; doza de întreținere, diluată cu 500 ml și administrată în 8-12 ore; pentru perfuzie intermitentă diluare la minimum 50 ml și administrare în minim 15 minute.</p>	<p>Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann</p>

1	2
Mexiletin HCl Mexitil ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Miconazol Daktarin ^R	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Perioada minimă de perfuzie 30 minute; pentru perfuzie intermitentă volum sugerat 200-500 ml.	
Naftidrofurul oxalat Praxilene Forte ^R	Intermitent în glucoză 5% și 10% sau clorură de sodiu 0,9%
Volum sugerat 250-500 ml, administrat în 90-120 minute.	
Nitroglicerina Nitrocine ^R Nitronal ^R Tridil ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Pentru Tridil ^R diluare la o concentrație de maxim 400 μ g/ml; pentru Nitrocine ^R concentrația perfuziei 100 μ g/ml; incompatibilă cu containere de perfuzie din polivinil; se folosesc containere din sticlă sau polietilen sau pompă cu seringă.	
Nitroprusiat de sodiu Nipride ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer sau sol. Hartmann
Dizolvare inițială în solventul furnizat, apoi diluare imediată cu 250-1000 ml lichid de perfuzie; preferabil administrare cu dispozitiv de perfuzie pentru a permite control precis; perfuzia se protejează de lumină.	
Noradrenalina Levophed ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu și glucoză
Diluare în volum mare de perfuzie; pH-ul soluției de perfuzie trebuie să fie sub 6.	
Ondansetron Zofran ^R	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Potasiu, clorură	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Diluare în volum mare de perfuzie; amestecare atentă pentru evitarea "stratificării", mai ales în containere de perfuzie nerigide.	
Ranitidin HCl Zantac ^R	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann

1	2
Rifampicina Rifadin ^R Rimactane ^R Dizolvare inițială în solventul furnizat, apoi diluare cu 250 ml (Rimactane ^R) sau 500 ml (Rifadin ^R) lichid de perfuzie; administrare în 2-3 ore.	Intermitent în glucoză 5% și 10% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer
Salbutamol sulfat Ventolin ^R pentru perfuzie i.v. Volum sugerat 500 ml ca soluție conținând 10 μ g/ml.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Streptokinaza Kabikinase ^R Streptase ^R Kabikinase ^R poate fi perfuzată și în glucoză 5%.	Continuu în clorură de sodiu 0,9%
Suxametonium HCl Anectine ^R Scoline ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Teofilină (solubilizată cu lizină) Labophylline ^R	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Terbutalin sulfat Bricanyl ^R Volum sugerat 500 ml; administrat în 8-10 ore.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Tetraciclina HCl Achromycin Intravenos ^R Dizolvare inițială cu apă distilată (250 mg în 5 ml, 500 mg în 10 ml), apoi diluare la minimum 100 ml (maxim 1 l) și administrare cu o rată de cel mult 100 ml în 5 minute, preferabil printr-un filtru de 0,22 microni.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9% sau sol. Hartmann
Tetracosactrin Synacten ^R Volum sugerat 500 ml; administrare în 6 ore.	Continuu în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Tobramicina sulfat Nebcin ^R Pentru perfuzie intermitentă volum sugerat 100-150 ml, administrat în 20-26 minute.	Intermitent sau prin tub picător în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%



1	2
Urokinază Urokinase (Leo)	Continuu în clorură de sodiu 0,9%
Valproat de sodiu Epilim ^R Dizolvare inițială în solventul furnizat, apoi diluare în lichidul de perfuzie.	Continuu sau intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Vancomicina HCl Vancocin ^R Dizolvare inițială 500 mg în 10 ml apă distilată, apoi diluare la 100-200 ml cu lichidul de perfuzie; administrare în cel puțin 60 minute (rata nu depășește 10 mg/minut pentru doze peste 500 mg); se folosește perfuzie continuă numai dacă cea intermitentă nu este posibilă.	Intermitent în glucoză 5% sau clorură de sodiu 0,9%
Vinblastina sulfat Oncovin ^R Dizolvare inițială cu solventul furnizat.	Prin tub picător în clorură de sodiu 0,9% sau apă distilată
Zidovudin Retrovir ^R Diluare la o concentrație de 2 mg/ml sau 4 mg/ml și administrare într-o oră.	Intermitent în glucoză 5%

Perfuzia continuă trebuie diluată într-un volum mare de lichid. Penicilinele și cefalosporinele nu sunt administrate de obicei prin perfuzie continuă din cauza stabilității și deoarece concentrațiile plasmatice și tisulare adecvate sunt obținute mai bine prin perfuzie intermitentă.

Administrarea prin perfuzie intermitentă se folosește pentru medicamente care sunt compatibile și convenabile clinic, într-un volum de perfuzie relativ mic, într-un timp scurt, de exemplu 100 ml în 30 minute. Metoda este folosită dacă produsul este incompatibil sau nestabil pentru perioada necesară perfuziei continue.

Adiția prin tub picător este indicată pentru unele medicamente citostatice pentru a evita extravazarea. Preparatul se adaugă aseptice la locul injectării într-o perfuzie rapidă.

ANEXA 4

INFLUENȚA MEDICAMENTELOR ASUPRA TESTELOR DE LABORATOR

Testele de laborator (de biochimie clinică) reprezintă în mod curent un ajutor prețios, uneori indispensabil, inițial pentru stabilirea unui diagnostic corect, ulterior pentru estimarea obiectivă a evoluției unei boli.

Acceptând ideea că un test de biochimie clinică este efectuat corect în toate etapele sale (recoltarea produselor biologice, transportul și păstrarea lor, prepararea reactivilor și a sticlăriei, funcționarea normală a aparatelor, efectuarea cu acuratețe a analizei propriuzise, calculul și exprimarea rezultatelor) analizele unei persoane aflate sub tratament medicamentos pot fi modificate prin influențe diverse exercitate de aceste medicamente. Astfel de influențe nu sunt atât de rare pe cât am fi înclinați să credem. Din nefericire, acest aspect este neglijat de mulți practicieni, cu consecințe greu de apreciat, având repercusiuni negative asupra stabilirii unui diagnostic corect, alegerii unei scheme terapeutice optime și aplicării acesteia.

Influența medicamentelor asupra testelor de laborator este consecința a patru mecanisme diferite, de ordin: 1) farmacocinetic; 2) farmacodinamic; 3) farmacotoxicologic; 4) fizico-chimic. Primele trei au ca loc de apariție și manifestare organismul, fiind rezultatul interacțiunilor organism-medicament. Ultimul se produce în afara organismului.

1) Mecanismele de ordin farmacocinetic constau în interferarea, în oricare dintre etapele farmacocinetice cunoscute, dintre medicamente și diferiți componenți fiziologici care constituie obiectul unei analize de biochimie clinică.

2) Mecanismele de ordin farmacodinamic, care reprezintă baza indicațiilor terapeutice, se exprimă prin influențarea de către medicamente a unor constante fiziologice, având suficientă amploare pentru a putea modifica valorile acestora.

3) Mecanismele de ordin farmacotoxicologic constau în influențe la nivel molecular, celular sau al funcțiilor de reglare, care constituie în mod curent efecte adverse ale medicamentelor. Din consultarea tabelului anexat rezultă că acest tip de modificări depășește cu mult pe cele care au la bază alte mecanisme. Este important de subliniat că modificările, prin medicamente, ale testelor de biochimie clinică, ce apar ca urmare a unor mecanisme farmacotoxicologice, pot fi semnalate adesea fără să existe manifestări clinice evidente. Faptul evidențiază importanța deosebită a acestor modificări.

4) Mecanismele de ordin fizico-chimic sunt implicate în timpul efectuării analizelor de biochimie clinică, în laborator, medicamentele putând interfera cu anumiți reactivi utilizați sau cu reacțiile care constituie baza obiectivă a unei analize.

Materialul prezentat de noi are ca scop punerea la îndemâna practicienilor (medici de toate specializările, farmaciști, personal din laboratoare clinice) a datelor necesare

cunoașterii și interpretării influenței medicamentelor asupra testelor de biochimie clinică. Pentru ușurința consultării, datele sunt prezentate în tabel, completat cu o anexă, care cuprinde comentarii și explicații, când am considerat necesar, precum și menționarea unor analize utilizate mai rar.

În tabel sunt incluse analizele uzuale și medicamentele de uz curent, așezate în ordinea alfabetică a denumirilor comune internaționale (DCI), utilizate în toate specializările medicale. Sunt menționate cele patru mecanisme implicate în influențele prezentate și sensul modificării rezultatelor analizei (creștere sau scădere). Evident, aceste modificări pot avea dimensiuni diferite, în funcție de doza administrată, durata tratamentului, reactivitatea bolnavului etc., influențe care nu pot fi exprimate în tabel.

Semnificația indicațiilor din tabel este următoarea:

- C, mecanism farmacocinetic, valori crescute;
- c, mecanism farmacocinetic, valori scăzute;
- D, mecanism farmacodinamic, valori crescute;
- d, mecanism farmacodinamic, valori scăzute;
- T, mecanism farmacotoxicologic, valori crescute;
- t, mecanism farmacotoxicologic, valori scăzute;
- L, teste de laborator, valori crescute;
- l, teste de laborator, valori scăzute;
- A, comentarii, explicații, în nota anexă la tabel.

Pentru a avea beneficiile maxime trebuie consultat atât tabelul, cât și nota anexă, pentru fiecare medicament.

Din parcurgerea acestui material se poate trage concluzia importanței deosebite a cunoașterii influenței medicamentelor asupra testelor de laborator și includerea cunoștințelor respective în activitatea curentă de farmacoterapie, ceea ce poate aduce beneficii inestimabile calității actului terapeutic.

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. cozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac. uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucoza	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																				URINA							
Acetazolamida	t	t	t		t	T			D		T				T	d				T						L	T	
Acid acetilsalicilic	t	t		t	d			T	A	T	C	d	T	T	A	C	d	D	T	T		L	L		L			A
Acid aminocaproic													T				D											
Acid ascorbic									L		L	A			A						I		A	I		L	d	
Acid etacrinic			t		t				A	T	T				A		d	C	T	T			T			A		
Acid nalidixic	t	t	T	T	t						T			T	L				T	T			A			A	T	
Acid nicotinic									A		T	d			T	A				T	T		L	A				
Acid mefenamic							A											A							T		L	
Acid valproic											A	T			T	T				T	T							
Adrenalina	D		A	d					A		L	D			A		d					C						C
Alcool etilic									T	T	t				t			A	A		A	T			A			
Alopurinol	t	t	T	t	T	t			d		D	t	T					A	A	T	T						T	
Aminoglicozide												A							T		T				A		A	
Amfotericina B	t	t			t						T		T	T			A			T	T				T			
Amitriptilina			t								T			T						T								T
Ampicilina			A	T			T						A							A			A		T			
Anabolizante (steroidi)											T	T				A			A	T							C	
Antiacide																					T							
Anticoagulante																		D										
Asparaginaza			t	T	t			t			T	T	d		T	T			T	T								

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. eozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac. uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucoza	Tiroxina	Potasiul	Temp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																				URINA							
Aur (săruri)	t	t	A	T	t						T	T		T					T						A			
Azatioprina	t		t		t				A	T	T	d		T				t	T									
Barbiturice	t	t	t		t					A	A		T	A		d		A	T					A		A		
Bumetanid									T	T							d			T								
Cafeina									A						D							D					A	A
Captopril							T					T					T								T			
Carbamazepina	t	t	t		t						T			T					T	T			T			A		
Carbenicilina	t	t	t		t								A	T			t	T	T									
Cafelosporine														T				T	T	T			A		T	A		
Chinidina	A	A	t		t		T				T			T				T	T			L				L		
Ciclofosfamida			t		t						T	T		T			A	T	T									
Cimetidina																		A				A						
Ciproheptadina										T					A													
Cisplatin								T									t			T								
Clofibrat			t				t	d			T	A	T	T				A	T									l
Clonidina											T		T	T					T	T		d						d
Cloralhidrat																		A		L		L	L	T		L		
Cloramfenicol	t	t	t	T	t						T			T				T	T	A		A				A	d	
Clordiazepoxid			t								T			T				T	T					A		A		

TESTE MEDICAMENTE	SÂNGE, PLASMĂ, SER																				URINA							
	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. cozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac.uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucoza	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
Clorochina	A	A	t		t						A								T		T			A				
Clorpropamida							T				T	A		T	d	t			T					A				
Clortalidon									D	T		T	A				d											
Clorzoxazon											T										T							
Codeina										T									T									
Colchicina	t	t	A		A						T	t		T					T							A		
Colestiramina		A	t									d				A		A	T									
Colistina			t																	T					T			
Corticosteroizi	A	A	t						A	T	T	A				d	d	A					D			d		
Danazol												A		T		A	T		T									
Dapsona											T			T					T						T			
Dextrotiroxina												d				D	D		A					D				
Diazepam			t								T																	
Diazoxid									T							D								D				
Digitoxina					t																							
Digoxina													A														A	
Disopiramid											T			T	A			A	T									
Disulfiram											T	A		T				A	T				t					A
Enalapril	t	t	t		t														T	T						T		
Eritromicina			Tt	T							T	t		T	t			T	A				A				L	

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. cozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac.uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza	alcalină	Glucoza	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																				URINA								
Estrogeni	c	c					T			T	T	d		T	D					T					T		A		
Etambutol								D												T									
Etionamida											T			T						T									
Fenolftaleina						T										A		d		A			A			T			
Fenotiazine	t	t	t	T	t				A		T	T	A	T		A	D	d		T	t	A	A	A	A		A	A	d
Fier (derivați)																				T		T			T				
Furazolidona	A	A									A											L		A					
Furosemid	t	t	t		t			D	T					T		T		d			T				T				
Gentamicina	t							T		T				T						T	T					T			
Glucagon																D				A									
Glucoză (perfuzie)								A										d			d			C			A		
Glutetimida	t		t		t									A						A					A		A		
Griseofulvina			t			A		d						T						A	T				A	T			
Guaifenesina								t																					L
Guanetidina																			d		D	T	D		A				A
Heparina					d	A					A	I		T	D	A	D		D	T									
Hidralazina	t	t	t		t	T		A		T				T						T			A	A		T	A		
Hidroclorotiazida	t		t		t			D	T	T	T			T	T		d		T	T	T			T					
Imipramina			A	A							T	T		T	A					T			A					T	A
IMAO	t	t	t								T	t		T	A					T									c

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. cozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac. uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucosa	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT si GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA	
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																				URINA								
Indometacina	t	t	t	t	t				d	T	T			T	T		A		T	T	T		T		T				
Insulina												d	D		d		d					D						A	
Iod (anorganic)																D										A			
Izoniazida	t	t	A	T	t	A				T	T	t		T	D		T		T				A		T				
Izotretinoina																			T										
Kanamicina			T	T			t				T	c		T				t	T	T					T				
Levodopa		t	t			A		A	A					T	A	D			A	D	A	D	A					A	
Levotiroxina																A		A											
Lidocaina													T																
Litiu (săruri)			A						d			T			D	d	A						D		T			T	
Mepacrina	A	A	t		t						A			T					T		A					d			
Meperidina										T					D				T							d			
Meproamat	t	t	t		t						T	T		T				A	T					A		A			
Metenamina																						L	A		T	A	L	A	
Metformina		A													d														
Metildopa	A	t	A	T	t	T	A		A	T	A			T	A			C	T	T	A	d	A	T			T	A	
Metotrexat	t	t	t		t				D		T			A					T	T									
Metronidazol																		A			T								
Miconazol												T													A				
Morfina										T	T		A	T	D				T				A	T		d		d	

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. eozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac. uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucosa	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucosa	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																			URINA								
Nafcilina				T															T						A			
Nifedipina													T	T					T									
Nitrofurantoina	t	t	t	T	t						A			T	A				T	T	A		A				T	
Nitroglicerina																						D						D
Nevobiocina			t	T							T								T		T							
Oxacilina	t		t	T	t						T			T					T	A					T			
Oxazepam			t	T							T			T	L				T							T		
Paracetamol			t		t						T			T				T	T									
Penicilamina	t	t	t	T	t							T		T					T	T					T			
Penicilina G	t	t	t	A	t	T	T				A		A			t	A		T				A		A	A		
Pentazocina										T															T	d		
Pirazinamida	t	t						T	C		T			T				T	T							c		
Polimixina B																				T					T			
Probenecid											T			T					T	t			A			d		
Procainamida			t			T	T				T			T					T									
Procaina																								A			A	
Progestative														T		T												
Propoxifen											T			T	A				T							A		
Propranolol					t						A			T	d	A			T	T		A						
Propiltiouracil											T					d		T	T									

TESTE MEDICAMENTE	Nr. eritrocite	Hemoglobină	Nr. leucocite	Nr. eozinofile	Nr. trombocite	Celule L.E.	Test Coombs	Fibrinogen	Ac. uric	Amilaza	Bilirubina	Colesterol	CPK	Fosfataza alcalină	Glucoza	Tiroxina	Potasiul	Timp de protrombină	GOT și GPT	Uree	Culoare	Catecolamine	Glucoză	Porfirine	Proteine	Steroizi	Urobilinogen	VMA
	SÂNGE, PLASMĂ, SER																			URINA								
Reserpina					t										D	d		A				A	D			A		A
Riboflavina															d						L	L						
Rifampicina		t	t	T	t		A		T	T	A			T				A	T	T	A				T			
Spirolactona									C								D			T						A		
Streptomycină	t	t	t	A	t	T	T				T								A				A	A				
Sulfamide	A	A	A	T	t	T	T			A	A	T		T		d		A	T	A	A		A	T	A		A	
Sulindac										T	T			T					T						T			
Teofilina									A		L											A			T			
Tetraciclina	t	t	A	T	t	T				T	T	t		T			A	T	T	T			A	A	T		d	
Tiabendazol															T				T									
Tiazide diuretice	t		t		t				D	T	T	T		T	T		d	T	T	T			T			A		
Tiroidă (pulbere)												d				D		A										
Tolbutamida	t	t	t		t						T			T	A	c		T	T					A	A		t	
Triamteren									T					T			D			T	A	A						
Triiodotironina												d				d		A										
Trimetadiona	t	t	t		t	T					T			T					T	T					T			
Verapamil															A													
Vitamina A	t	t	t								L	A		T				T	T									
Vitamina K	t	t	t		t						A							d						T	T	A	A	

NOTE

la tabelul privind influențarea testelor de laborator

ACETAZOLAMIDA

Sânge: pH (d, inhibiția anhidrazei carbonice).

Plasmă: amoniac (D).

Ser: calciu și fosfat (d); CO_2 (d); PBI (d, inhibiția iodării tirozinei).

Urină: bicarbonat, calciu, fosfat, potasiu, sodiu, pH (D); steroizi (L, interferă cu r. Zimmermann și r. Glenn-Nelson); aciditate (d); amoniac (d); acid uric (d, inhibă secreția tubulară); citrat (d); excreția PSP (d).

ACID ACETILSALICILIC

Sânge: methemoglobina (T, hemoliză la deficienți în G-6-PD); pH (T, la doze mari, în prima fază); reticulocite (T, stimulare prin scăderea eritrocitelor); agregarea plachetară (d); factor VII (d, inhibă sinteza hepatică); PCO_2 (t, hiperventilație la doze mari); pH (t, acidoză în faza a doua, la doze toxice); VSH (D); TS (D).

Plasmă: 17-oxisteroizi (D, stimulare suprarenală); TSH (d, scade eliberarea).

Ser: aldolaza (D); amilaza (T, expresia pancreatitei); CO_2 (T, în faza a doua, la doze mari); T_4 liberă (C, interacțiune de transport); acid lactic, piruvat, cetone (T, acidoză); acizi grași liberi, fosfolipide (d, favorizează oxidarea lor); albumina (l, scade capacitatea de legare a coloranților); calciu (l); fier (t, la doze mari); cetone (d, favorizează oxidarea corpurilor cetonici la diabetici); colesterol (d, la doze mari); CPK (T, la doze mari); PBI (d).

Efecte diferite asupra glicemiei: scade, îndeosebi la diabetici; scade sau crește în supradozarea aspirinei.

Urină: acid uric (d, doze mici, retenție de urați; D, la doze peste 3 g/zi și L, metode nespecifice); acetoacetat (L, met. Gerhardt); aminoacizi (D, după 1,6 g cresc de 2 ori); acid ascorbic (D); azot (D); bicarbonat (T, prima fază, la doze mari); catecolamine (L, met. fluorometrice); cetone (d, favorizează oxidarea la diabetici; L, met. Gerhardt); glucagon (D, inhibă sinteza glicogenului și L, met. Benedict și Clinitest); glucoza (l, met. cu glucozoxidază); LHD (T, iritație renală); fosfat (D, inhibă reabsorbția tubulară); fosfataza alcalină (T, nefrotoxicitate); 5-HIAA (L, met. fluorometrice); leucinaminopeptidaza (d, acțiune antifibrinolitice); potasiu (D, diuretic); PSP (c, interferă pentru excreție); proteine (L, met. Folin-Ciocalteu și T, nefrotoxicitate); sodiul (T, alcaloza); sumar urină (T, celule

tubulare); VMA (L, met. diverse; I, met. Pisano); volum (D, diminuarea reabsorbției). Poate deveni pozitivă reacția pentru fenilcetone (L, met. cu clorură ferică și fenistix).

L.c.r.: proteine (L, cu r. Folin-Ciocalteu).

Hematii: glutathion (d).

ACID ASCORBIC

Plasmă: catecolamine (L, soluții conc. produc fluorescență).

Ser: acid uric (L, caracter reducător); creatinina (L, în reacții de culoare); fenilalanina și tirozina (d, la prematuri); trigliceride (d, la aterosclerotici); colesterol (D, la aterosclerotici; d, la tineri și la doze de 1 g/zi); glucoza (L, met. cu fericianură; I, met. cu glucozoxidaza).

Urină: acid uric (L, caracter reducător); creatinina (L); 17-oxisteroizi (L, met. Reddy); hemoglobina (I, test cu guajac); glucoza (L, met. Benedict și Clinitest; I, met. cu glucozoxidază).

ACID ETACRINIC

Sânge: pH (T, alcaloză hipocloremică).

Plasma: amoniac (T, alcaloză); insulina (t, pe nemâncate); timp urotrombină (C, interacțiune de deplasare cu cumarine).

Ser: acid uric (D, diminuare clearance la doze mici și oral; d, efect uricozuric la doze mari i.v.); amilaza (T, indică afectare pancreatică); CO₂ (T, alcaloză hipocloremică); glucoza (T, efect diabetogen; t, la uremici); clor (d).

Urina: acid uric (D, i.v.); calciu (D, afectarea reabsorbției); clor, potasiu, sodiu, volum (D, efect diuretic); magneziu (D, până la de 7 ori); glucoza (T, efect diabetogen); hidroclorizon (d, scade excreția).

ACID NALIDIXIC

Sânge: hematocrit, hemoglobina, nr. eritrocite (t, în deficit de G-6-PD).

Ser: acid lactic (T); azot neproteic, creatinina (T, retenție azotată); glucoza (L, met. prin reducerea cuprului); lactat (T).

Urină: glucoza (L, cu r. Fehling, r. Benedict, Clinitest, nu cu Clinistix); 17-cetosteroidi (L, cu r. Zimmermann).

Fecale: pot deveni pozitive testele pentru hemoragii oculte (T); urobilinogen (t).

ACID NICOTINIC

Plasmă: catecolamine (L, met. prin fluorescență, la doze mari); hormon somatotrop (D); insulina (D).

Ser: AGL (d, diminuare importantă, apoi creștere progresivă); acid uric (D, crește până la 1,5 mg/100 ml, la doze mari); beta-lipoproteine (d, efect moderat); glucoza (D; d, la diabetici) retenția BSP, timol (T, afectare hepatică); trigliceride (d, util terapeutic).

Urină: acid uric (d, scade cu circa 50%); clearance acid uric (d, scade cu 75%);

cetone (D, mobilizarea aminoacizilor cetogeni); glucoză (D, în hiperglicemie; L, cu r. Benedict).

ACID MEFENAMIC

Ser: test Coombs direct pozitiv (T, administrarea prelungită poate produce anemie hemolitică autoimună); timp protrombină (C, interferență cu anticoagulante orale).

ACID VALPROIC

Ser: amilaza (T, pancreatită, rar); amoniac (T).

ADRENALINA

Sânge: factor V (D, efect pasager); leucocite (D, limfocitoză inițial, neutrofilie ulterior); TC (d, creșterea factorului V).

Ser: glucoza (D, efect metabolic; L, met. cu fericianură); AGL, lactat, fosfolipide (D, efecte metabolice); acid uric (D, vasoconstricție renală; L, met. Henry); LDL, proteine (D, hemoconcentrație); TBG (D, după perfuzie i.v.).

Plasmă: flux plasmatic renal (d, cu până la 40%); volumul (d, trecerea apei în țesuturi).

Urină: acid vanilmandelic (C, metabolit); aminoacizi (d, gluconeogeneza); clearance acid uric (d); clor (d); potasiul, sodiul (d); VFD (d); volum (d); fenilcetone (L, r. cu clorură ferică)

ALOPURINOL

Sânge: reticulocite (T).

Plasmă: poate accentua efectul anticoagulantelor asupra timpului de protrombină.

Ser: retenția BSP (T); fier (c, acumulare în ficat).

Urină: acid uric (d); litiază xantinică (T).

AMINOGLICOZIDE

Sânge: amoniac (d, administrare orală la hepatici).

Ser: colesterol (d, administrare orală).

Urină: proteine (L, met. Ponceau R; T); urobilinogen (d, administrare orală); estrogeni (d, administrare orală).

AMFOTERICINA B

Ser: retenția BSP, timol, creatinina (T, hepatotoxicitate); manganziul (t, rar); potasiul (T, nefrotoxicitate; t, frecvent); sodiul (t, frecvent).

Urină: magneziul (T, după perfuzie i.v.); potasiul (T, nefrotoxicitate); clearance creatinină (t, până la 36%); filtrarea glomerulară (t, frecvent, nefrotoxicitate).

AMTRIPTILINA

Ser: retenția BSP, cefalina, timol (T, colestază).

Urina: volumul (t, retenție urinară).

AMPICILINA

Sânge: monocite (T, în agranulocitoză); leucocite (T, în sensibilizare; t).

Plasmă: catecolamine (L, med. fluorometrice).

Ser: CPK, GOT, GPT (T, după inj. i.m.).

Urină: aminoacizi (L); hemoglobina, hematii, leucocite (T, nefrotoxicitate); glucoza (L, r. Benedict); estriol (t).

ANABOLIZANTE

Sânge: glucoza (d, la diabetici).

Ser: timp de protrombină (C, accentuarea efectului anticoagulantelor orale).

ANTIACIDE

Sânge: pH (D, alcaloză metabolică).

Ser: calciul (C, săruri de calciu); magneziul (C, săruri de magneziu); creatinina (d, "sindromul alcalin"); fosfat (d).

ANTICOAGULANTE

Sânge: TC (D).

Fecale: colorația (T, hemoragie gastrointestinală).

ASPARAGINAZA

Sânge: amoniac (T).

Ser: albumina (t); tiroxina (t).

AUR (SĂRURI)

Sânge: leucocite (T, sensibilizare; t, anemie aplastică, leucopenie, agranulocitoză).

Ser: albumine, globuline (t, prin provocarea de sindrom nefrotic); retenția BSP, timol (T, afectare hepatică); gama-globuline (t); PBI (l, met. Barker).

Urină: acid aminolevulinic (T); coproporfirină (T, în panmielopatie); hemoglobina, proteine (T, nefrotoxicitate, până la 50% din cazuri).

Fecale: hemoragii oculte (T, în trombopenie).

AZATIOPRINA

Sânge: reticulocite (t, scădere treptată).

Ser: amilaza (T, semn de pancreatită); albumina (t); acid uric (D, catabolismul nucleoproteinelor; d, la gutoși); IgM (d, în ciroza biliară).

Urina: acid uric (d, la gutoși scade excreția).

Fecale: grăsimi (T, steatoree).

BARBITURICE

Sânge: PCO_2 (T, deprimare respiratorie); volum mediu eritrocitar (T); PO_2 (d).

Ser: amilaza (t, în intoxicații cu barbiturice); retenția BSP (D, dacă barbituricul se administrează cu cel mult 24 ore înainte; c, crește conjugarea cu glutatión); captarea I^{131} (D); bilirubina (T; c, induce glucuroniltransferaza); creatinina (T, în intoxicații); fosfataza alcalină (T, utilizarea prelungită ca anticonvulsivante poate produce osteomalacie).

Plasmă: amoniac (T); timp de protrombină (T, în colestază; c, pot inhiba efectul hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

Urină: acid aminolevulinic, coproporfirina, profobilinogen, uroporfirina (T, în profirie acută, care poate fi indusă de barbiturice); FIGLU (T); 17-oxicorticosteroidi (T); steroidi (l).

Teste funcționale: acid clorhidric și pepsina în sucul gastric (d).

BUMETANID

Ser: calciul (d).

CAFEINA

Ser: acid uric (L, met. Bittner); AGL (D).

Urină: acid 4-hidroxibenzoic (D); urobilinogen (L, r. Ehrlich); VMA (L, met. nespecifice).

CALCIU (SĂRURI)

Ser: calciul (D, la doze mari).

CAPTOPRIL

Ser: albumina (t).

CARBAMAZEPINA

Ser: retenția BSP (T); calciul, sodiul (d).

Plasmă: timp de protombină (c, poate inhiba efectul hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

Urină: 17-cetosteroidi și 17-hidroxicorticosteroidi (L, falsă reacție pozitivă cu m. Zimmermann).

CARBENICILINA

Sânge: TC (T); TS (T).

Ser: LDH (T); CPK (T, în inj. i.m.).

CEFALOSPORINE

Urină: glucoza (L, met. prin reducerea cuprului; nu pentru moxalactam); 17-cetosteroizi (L, cefalotina la doze mari, cu r. Zimmermann).

Ser: creatinina (L, cefoxitina și cefalotina, cu r. Jaffe).

CHINIDINA

Sânge: hematocrit, nr. eritrocite (t, hemoliză la deficienți în G-6-PD); methemoglobina (T, la deficienți în G-6-PD).

Plasmă: catecolamine (L, valori fals pozitive prin metaboliți).

Ser: haptoglobina (t, anemie hemolitică); PBI (T, rar).

CICLOFOSFAMIDA

Ser: retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate); albumina (t); colinesteraza (t); captarea I^{131} (t); potasiul (D, prin liza celulelor tumorale în limfoame și leucemii).

Urină: hemoglobină (T).

Fecale: hemoragii oculte (T).

CIMETIDINA

Plasma: timp protrombină (C, creșterea efectului hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

Ser: creatinina (T); prolactina (T).

Urina: colorație verde (L, după cimetidina i.v.).

CIPROHEPTADINA

Sânge: glucoza (t, à-jeun).

CISPLATIN

Ser: calciu, magneziu (t).

Plasmă: timp protrombină (C, mărirea efectului hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

CLOFIBRAT

Ser: aldolaza (T); retenția BSP (T, colestază); timol (T, hepatotoxicitate); colesterol (d; T, efect paradoxal în ciroza biliară); creatinina (T); fosfataza acidă (T); proteine (D); toleranța la glucoză (D, la diabetici); TBG (D); AGL (c, deplasare de pe albumină); beta-lipoproteine (d); trigliceride (d); lipide totale (d; D, la diabetici).

Urină: acid uric (D, trecător).

Fecale: acizi biliari, steroizi (d, după 2 săptămâni de tratament).

CLONIDINA

Plasmă: renina (d).

Ser: BSP (T, hepatotoxicitate, rar); creatinina (T, circa 0,1 mg/100 ml); sodiul (T); somatotropina (T); test Coombs indirect pozitiv (T).

Urina: crearence PAH (D; d, la hipertensivi); aldosteron (t).

Salivă: potasiul (D); volumul (t).

CLORAL HIDRAT

Plasma: timp protrombină (C, creșterea efectului hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

CLORAMFENICOL

Sânge: methemoglobina (T, hemoliză la deficienți în G-6-PD).

Ser: retenție BSP, timol (T, hepatotoxicitate și colestază); fier (T); uree (L, r. Nessler; l, r. Berthelot).

Urina: glucoza (L, m. reducerea cuprului); 17-cetosteroizi (L, unele metode, nu cu m. Reddy).

Fecale: teste pentru hemoragii oculte (T, pozitiv).

L.c.r.: proteine (L, r. Folin-Ciocalteu).

CLORDIAZEPOXID

Ser: retenția BSP, izocitricodehidrogenaza, timol (T, efect colestatic, rar); captarea I^{131} (t, efect antitiroidian).

Urină: acid aminolevulinic, ciproporfirina, porfobilinogen (T, poate produce porfirie acută); 17-cetosteroizi (L, cu r. Zimmermann); 17-oxicorticosteroizi (L, cu r. Porter-Silber).

CLOROCHINA

Sânge: nr. eritrocite, hemoglobina, hematocrit (t, anemie hemolitică la deficienți în G-6-PD, pancitopenie).

Ser: bilirubina (T, la deficienți în G-6-PD).

Urină: pot apare porfirine (T, factor precipitant în porfirie).

CLORPROPAMIDA

Ser: colesterol (T, colestază; d, diminuarea sintezei); sodiul (d, influențarea secreției ADH).

Urină: poate precipita porfirina.

CLORTALIDON

Ser: CPK (T, miopatie hipokaliemică); calciul (D); amoniacul (T).

CODEINA

Sânge: PCO_2 (T, deprimarea respirației).

Ser: LDH, lipaza, GOT, GPT (T, spasmul sfincterului Oddi cu creșterea presiunii intrabiliare).

COLCHICINA

Sânge: leucocite (t; T, după leucopenie); VME (T, anemie megaloblastică); trombocite (t, trombopenie sau anemie aplastică).

Ser: retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate); tiroxina (d, efect antitiroidian inconstant).

Urină: FIGLU, metilmalonat (C, tulbură absorbția vit. B_{12}); hemoglobină (T); 17-oxicorticosteroidi (L, cu r. Porter-Silber).

Fecale: pot apare hemoragii oculte.

COLESTIRAMINA

Sânge: hemoglobina (c, diminuează absorbția fierului).

Plasmă: timp protrombină (C, diminuează absorbția vit. K).

Ser: retenția BSP (T); clor (T, acidoză hipercloremică la copii); trigliceride (D, la diabetici); beta-lipoproteine (d, nu influențează LDL); fier (c, diminuează absorbția); fosfolipide, lipide totale, trigliceride (d); tiroxina (c, diminuarea absorbției la administrare concomitentă).

Urină: calciul (C).

COLISTINA

Ser: azot neproteic, creatinina (T, nefrotoxicitate).

CORTICOSTEROIZI

Sânge: nr. eritrocite, hematocrit, hemoglobina (t, sângerări gastrointestinale).

Plasmă: volum (T, retenție hidrosalină); hormon somatotrop (d, inhibarea secreției); TSH (d); timp de protrombină (d, poate fi necesară creșterea dozelor de anticoagulante orale).

Ser: acid uric (d, efect slab; D, pot produce hiperuricemie severă la bolnavi cu leucemie acută); clor (T, retenție); colesterol (L, interferență cu clorură ferică; D, la administrare prelungită); osmolaritate (T, retenție Na și Cl); proteine (D, favorizarea sintezei, doze fiziologice); sodiul (T, retenție); calciul (t); PBI (t, la administrare prelungită); zinc (t, scăderea accentuată la arși și la bolnavi chirurgicali).

Urină: calciu (D); creatinina (D, bilanț azotat negativ); hidroxiprolina (D); fosfat (D); clor, sodiu (t, retenție); estriol (d).

Fecale: poate deveni pozitiv testul pentru hemoragii oculte.

DANAZOL

Ser: colesterol (t, scade HDL-colesterol); tiroxina și cortizol (t, pentru valori exprimând concentrația totală; T, pentru procente exprimate în fracțiunile libere); prolactina (d).

DEXTROTIROXINA

Plasmă: timp protrombină (T, accentuarea efectului hipoprotrombinizant al anticoagulantelor orale).

DIAZEPAM

Ser: captarea I^{131} (t).

Teste funcționale: pot scădea volumul sucului gastric și acid clorhidric (d, durata 5 ore după doza de 10 mg).

DIGITOXINA

Ser: 17-oxicorticosteroidi (L); estrogeni (D).

DIGOXINA

Ser: CPK (T, după inj. i.m.). În serul bolnavilor cu insuficiență renală, hepatică și la nou-născuți există o substanță endogenă imunoreactivă de tip digoxină care poate reacționa cu anticorpii antidigoxină utilizați pentru determinarea concentrației plasmatice a digoxinei prin metoda imunologică.

Urină: 17-cetosteroidi (l, r. Zimmermann).

DISOPIRAMIDA

Ser: glucoza (t, hipoglicemie à-jeun la vârstnici); timp protrombină (T, accentuarea efectelor anticoagulantelor orale).

DISULFIRAM

Sânge: acetaldehidă (C, conc. de 10 ori peste normal).

Plasmă: timp protrombină (T, accentuează efectul anticoagulantelor orale).

Ser: captarea I^{131} (t, rar); PBI (t, rar); colesterol (d, inhibă scăderea colesterolului care apare la alcoolici după oprirea consumului de etanol).

Urină: VMA (d; L, cu unele metode).

ERITROMICINA

Ser: retenția BSP, timol (T, colestază); GOT, GPT (T, hepatotoxicitate cu estolat; L, met. colorimetrice).

Urină: catecolamine (L, met. fluorimetrice).

Fecale: urobilinogen (t, colestază, la circa 15% din cei tratați).

ESTROGENI

Sânge: angiotensina II (D, în primele 5 zile, până la de 3 ori); coproporfirina, protoporfirina (T, pot produce porfirie acută); factorii II, VII, IX, X (T); volum mediu eritrocitar (T, anemie megaloblastică).

Plasmă: hidroclortizon (C, crește conc. globulinelor); hormon somatotrop (D); plasminogen (T); testosteron (D, modificarea metabolismului); volum (T, retenție hidrosalină); 17-oxicorticosteroizi (D); acid ascorbic (t, efect maxim la 2 săptămâni); FST (d); renina (d; D).

Ser: alfa-lipoproteine (D, până la dublu); alfa₂-macroglobulina (D); beta-glucuronidaza (D); calciu, clor (D, retenție); cupru (D); fier (D); fosfolipide (T); captarea I¹³¹ (D); VLDL (D); PBI (C, crește capacitatea de legare a TBG); sodiu (D); tiroxina (D); transferina (T); trigliceride (D); zinc (D); albumine (t, afectarea sintezei hepatice); antitrombina III (t); betalipoproteine (d, până la 30%); colinesteraza (t, tulb, metab. hepatic); fosfat (c, tulb. absorbției); toleranța la glucoză (d); imunoglobuline (t); lipoproteinlipaza (d); proteine (t).

Urină: acid aminolevulinic (T); 17-ceto și 17-oxicorticosteroizi (I, cu r. Zimmermann).

Secreția cervicală: volum (T, leucoree la 20% din femei tratate cu contraceptive).

ETIONAMIDA

Ser: tiroxina (t).

FENOLFTALEINA

Plasma: timp protrombină (C, accentuează efectul anticoagulantelor cumarinice).

Ser: BSP (L, la alcalinizarea probelor apare colorație); glucoza (D, scade toleranța la glucoză; d).

Urina: colorația (L, roz, roșu-alkalin; oranj, ruginiu-acid); hemoglobina (T); PSP (L, colorație la alcalinizarea urinii).

Fecale: colorația (L, roșie).

FENOTIAZINE

Plasma: catecolamine (C); FSH, LH (d).

Ser: acid uric (D; d, efect uricazuric, rar; clorprotixen efect mai intens); bilirubina directă (T, creștere mai mare comparativ cu valoarea globală); retenția BSP (T, până la 4%); CPK (T, după inj. i.m.; d, la schizofrenici care au valori inițiale ridicate); albumine (t); aldolaza (d, la schizofrenici cu valori inițiale ridicate); glucoza (D, scade toleranța la glucoză, poate produce curba de tip diabetic la normali); captarea I¹³¹ (d, în hipertiroidie); PBI (d, efect antitiroidian la doze mari).

Urină: acetoacetat (L, metabolizii reacționează cu clorura ferică); acid uric (D, rar; clorprotixen - efect mai intens); colorația (T, roz, roșu, oranj); catecolamine (L, clorpromazina produce valori mari ale metanefrinei, metabolit al adrenalinei, cu met.

Pisano); glucoza (T, administrare prelungită la diabetici); porfobilinogen, urobilinogen (L, cu r. Ehrlich); 17-cetosteroidi (d; L, cu r. Zimmermann); 17-oxicorticosteroidi (d; L, met. Glenn-Nelson); 5-HIAA (l, met. cu nitrozonafol); estrogeni (d, blocarea ovulației); gonadotrofine (d, efect metabolic); pregnandiol, progesteron (d); fenilcetone (L, colorație roz-roșu cu clorură ferică, unele cu fenistix).

Teste de sarcină: reacții false la broască, iepure, teste imunologice.

L.c.r.: proteine (L, cu r. Folin-Ciocalteu).

FIER (SĂRURI)

Ser: calciu (L, interferență în metoda de titrare cu EDTA); fier (C); GPT (T, în intoxicații cu necroză hepatică).

Urina: hemoglobina (T, hematurie după fier sorbitol).

Fecale: colorație închisă, până la negru, cu doze peste 70 mg (se formează sulfura feroasă cu hidrogenul sulfurat din intestin); hemoragii oculte fals pozitive (testul cu guajac).

FURAZOLIDONA

Sânge: methemoglobina (T, hemoliză la deficienți în G-6-PD); reticulocite (fiziologic, în hemoliză); hematocrit, hemoglobina, eritrocite (t, la deficienți în G-6-PD).

Ser: bilirubina (T, la deficienți în G-6-PD).

Urina: glucoza (L, cu r. Benedict).

FUROSEMID

Plasma: amoniac (T, alcaloză); teofilina (L, met. spectrofotometrice); insulina (d, după inj. i.v.).

Ser: calciu, clor, sodiu (d, efect diuretic).

Urină: calciu, clor, potasiu, sodiu, volum (D, efect diuretic); VFG (D).

GENTAMICINA

Ser: creatinina (T, nefrotoxicitate).

GLUCAGON

Plasma: timp protrombină (C, accentuează efectul anticoagulantelor orale); calciu (d).

GLUCOZA

Sânge: VSH (l, la conc. mari de glucoză).

Plasmă: amoniacul (D, la cirozi); insulina (fiziologic, după administrare i.v. sau orală).

Ser: alanina (D); acid uric (L, met. cu fosfotungstat; d, creșterea clearance-ului uratic); AGL (D, la 3 ore după administrare; d, efect mai mare la normali decât la

diabetici); creatinina (L, cu r. Jaffe); osmolaritate (L); aminoacizi (d); arginina (d); calciu (d, poate scădea cu 0,5 mq/l în timpul testului de toleranță la glucoză); clor (c, diluarea sângelui în perfuzii); izoleucina, leucina, fenilalanina (d); fosfat (d, în timpul testului de toleranță la glucoză, scădere mai redusă, dar mai prelungită decât pentru calciu).

Urină: acid uric (D, efect uricozuric al perfuziei); insulina (D, la 3 ore după încărcarea cu glucoză); osmolaritate (L); estriol (l, met. gaz-cromatografică); potasiul (d); 17-cetosteroizi (l, r. Zimmermann).

GLUTETIMIDA

Sânge: methemoglobina (T); volum mediu eritocitar (T).

Plasma: timp protrombină (T, în supradozare; c, diminuează efectul anticoagulantelor orale prin favorizarea biotransformării acestora).

Ser: barbiturice (l, met. colorimetrică); fosfataza alcalină (T) și calciul seric (t) la tratament îndelungat, cu favorizarea osteomalaciei.

Urina: acid aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen, porfirina (T, poate produce porfirie acută); 17-oxicorticosteroizi (L, met. Grenn-Nelson).

GUAIFENESINA

Urină: 5HIAA (L).

GRISEOFULVINA

Sânge: limfocite, monocite (T); porfirine (T, poate produce porfirie acută); celule L.E. (T, poate produce sindrom tip L.E.).

Plasmă: timp protrombină (c, diminuează acțiunea anticoagulantelor cumarinice).

Urină: acid aminolevulinic, coproporfirină, porfobilinogen (T, poate produce porfirie acută).

Fecale: coproporfirina, protoporfirina (T).

GUANETIDINA

Ser: clor, sodiu (D, retenție tubulară); glucoză (D, diminuează nevoile de insulină).

Urină: adrenalina (D); tiramina (D, test funcțional); noradrenalina (d); VMA (d, cu 30% la doze terapeutice).

HEPARINA

Sânge: factori V, IX, XI (d); TC (D); în anemia hemolitică heparina determină negativarea.

Plasma: amoniac (L); corticosteroizi (L); insulină (L, valori false în imunoteste; l, în plasma și ser heparinizate); TSH (c, interacțiune de deplasare cu tiroxina).

Ser: AGL (D); albumina (L, favorizează legarea de globuline a acidului hidroxiazobenzensulfuric); BSP (L, intensificarea colorației serului); colesterol (d; D, efect rebound după oprirea administrării); glucoza (D, inconstant); lipoproteinlipaza (D);



sulfat de zinc, timol (L, turbiditate); tiroxina liberă, triiodtironina (C, interacțiune de deplasare); tiroxina liberă (I, met. Amerlex; L, met. Liquisol); calciu (I, interferență cu EDTA și met. fluorometrice); hidroxibutiricdehidrogenaza (I); sodiu (d, favorizează excreția); trigliceride (d).

Urină: sodiul (D); aldosteron (d, diminuează excreția la tratament prelungit); 5-HIAA (d, la bolnavi cu sindrom carcinoid).

HIDRALAZINA

Ser: acid uric (L, la 1 mmol/l, met. Henry); gama-globuline (T); r. Wasserman poate deveni pozitivă.

Urină: catecolamine (L, met. fluorometrice, exclusiv met. Grout); hemoglobina (T); 17-oxicorticosteroidi (L, met. Glenn-Nelson); glucoza (L, met. cu reducerea cuprului).

HIDROCLOROTIAZIDA

Plasma: ADH (D, consecința hiponatremiei); amoniac (T, în hipokaliemie și alcaloză); insulina (d, după inj. i.v.); volum (d, efect diuretic).

Ser: retenția BSP (T, diminuează volemia și fluxul sanguin hepatic); calciu (D, diminuează excreția cu până la 0,25 mq/l); clor (d; T, tratament prelungit); CO₂ (T, alcaloză metabolică, peste 30 mq/l în tratament prelungit); fosfat (T, influențează paratiroida); magneziu, sodiu (d, efect diuretic); PBI (d).

Urină: fosfat, clor, sodiu (D); magneziu (D, până la 33%); acid uric (d); citrat (d, cu până la 30%); clearance creatinină (d, cu 10-20%); hidrocortizon (t).

Fecale: calciu (d, favorizează balanța pozitivă); urobilinogen (t, colestaza).

IMIPRAMINA

Sânge: eozinofile (T, poate produce sindrom Loeffler); nr. leucocite (T, efect trecător 1-6 ore; t).

Ser: retenția BSP, LDH, 5-nucleotidaza (T, poate produce icter colestatic); toleranța la glucoză (scăzută).

Urina: metanefrina (L, met. Pisano); VMA (c, cu 30%); 5-HIAA (d, cu până la 50%).

IMAO

Plasmă: adrenalina, dopamina, noradrenalina, 5-HT (D); amoniac (d; T, prin hepatotoxicitate la bolnavi hepatici).

Ser: retenția BSP, cefalina, timol (T, hepatotoxicitate); glucoza (d, crește toleranța la glucoză, la diabetici tratați cu insulină; t); colinesteraza (t, pentru fenelzină).

Urina: metanefrina, feniletilamina, triptamina, tiramina (D, diminuează deaminarea); excreția xilozei (c, diminuează absorbția digestivă); 5-HIAA (d).

INDOMETACIN

Ser: retenția BSP, lipaza, timol (T, efect hepatotoxic și colestatic); haptoglobina (T, anemie hemolitică); potasiul (T sau t).

Fecale: poate deveni pozitivă reacția pentru hemoragii oculte (T, ulcerații gastrice, intestinale).

INSULINA

Plasma: adrenalina (D, stimularea medulosuprarenale); corticosteroizi (D, semnificativ la 40 minute, maxim la 60 minute); corticotrofina (D, răspuns la stres).

Ser: calciu (d); PBI (D); proteine, timol (D, favorizarea sintezei proteice); AGL (d, la normali și diabetici); fosfat (d, accentuează fosforilarea glucozei); magneziu (d, în tratamentul comei diabetice).

Urina: cetone (T, la cei cu rezerve reduse de glicogen hepatic); VMA (D, după șoc insulinic, nu cu doze obișnuite); aminoacizi (d, efect metabolic).

IOD (anorganic)

Urină: 17-hidroxicorticosteroizi (L, met. Reddy, Jenkins, Thorn).

IZONIAZIDA

Sânge: leucocite (T, sensibilizare; t, rar); methemoglobina (T, rar); VMH (T, în anemie megaloblastică); pH (t, acidoză la doze mari); celule L.E. (T, la acetilatori lenți).

Plasmă: amoniac (T, rar); lactat (T).

Ser: retenția BSP, guanaza, izocitricdehidrogenaza, ornitilcarbamiltransferaza (T, hepatotoxicitate); folat (c, diminuarea absorbției); I^{131} (d); PBI (d, diminuează sinteza tiroidiană); anticorpi antinucleari (T, până la 78% din bolnavi).

Urina: 5-HIAA (c, inhibiția decarboxilării); cetone (T); FIGLU (T, în anemie megaloblastică); glucoza (T, în hiperglicemie; L, fals pozitiv cu r. Benedict și cliniteste); vitamina B₆ (T).

IZOTRETINOINA

Ser: trigliceride (T).

KANAMICINA

Ser: azot neproteic, creatinina (T, nefrotoxicitate); retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate); caroten (c, malabsorbție cu diaree).

Urina: hemoglobina (T); volum (t); xiloza (c, diminuarea absorbției intestinale).

Fecale: grăsimi (C, malabsorbție cu diaree).

LEVODOPA

Plasma: catecolamine (L); gonadotrofine (D, efect metabolic); insulina (D); STH

(D, după o doză, crește în 1-2 ore); hidroclortizon (d, diminuează secreția de ACTH); prolactina (d, efect trecător).

Ser: acid uric (L, met. cu fosfotungstat, nu cu uricază; D, rar, accentuată de fructoză); bilirubina (L, la 1 mmol/l, met. automate și cu reactiv diazo; D, rar); creatinina (L, este reducător); glucoza (L, la 10 mg/100 ml, met. cu fericianură, la 1 mmol/l, met. automate); GOT (L, la 1 mmol/l, met. automate); GOT, GPT (T, efect trecător, deși se continuă administrarea); LDA (T); MAO (D, după administrare 2-3 luni); PBI (D); test Coombs pozitiv (T, autoimun, după câteva luni).

Urină: acid uric (L, met. cu fosfotungstat); cetone (L, cu cetostix sau fenistix); culoare (L, nuanțe roșii care se închid prin păstrare); creatinina (L); dopamina (C); glucoza (L, clintest; I, inhibiția glucozoxidazei); acid homovanilic și izohomovanilic (D, în parkinsonism, ca efect terapeutic); hemoglobina (T, rar); clearance insulină (D, efect renal); clearance PAH (D); potasiu (D); excreție PSP (D); sodiu (D); acid 5-HIAA (d); VMA (D, creșteri mici; I, met. Pisano).

Fecale: poate deveni pozitiv testul pentru hemoragii oculte (T, gastrită hemoragică, rar).

LEVOTIROXINA

Ser: tiroxina (D, revine la normal la bolnavi tratați corect); timp protrombină (C, accentuarea efectului anticoagulantelor orale).

LITIU (săruri)

Sânge: nr. leucocite (D, până la de 2 ori); neutrofile (D); limfocite (d).

Plasmă: hidroclortizon (D); TSH (D).

Ser: captarea I^{131} (D); magneziu (C); potasiu (D; d); sodiu (D); PBI (d).

Urina: aldosteron (D, după diminuare inițială); magneziu (C); calciu (D); sodiu (D).

MEPACRINA

Sânge: hematocrit, hemoglobina, nr. eritrocite (t, hemoliză la deficienți în G-6-PD); methemoglobina (T).

Plasmă: hidroclortizon (L, met. cu fluorescență).

Ser: bilirubina (T, hepatotoxicitate și hemoliză la deficienți în G-6-PD); retenția BSP, timol (T).

Urina: colorație (L, galben închis la acidifiere).

MEPERIDINA

Sânge: PCO_2 (D); PO_2 (d).

Ser: barbiturice (L, met. cu săruri de mercur); retenția BSP, hidroxibutiricdehidrogenaza, LDH, lipaza (D, spasm Oddi).

Urina: volumul (d).

MEPROBAMAT

Plasma: timp protrombină (c, diminuează efectul anticoagulantelor orale).

Ser: PBI (T).

Urina: acid aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen, porfirine (T, poate produce porfirie acută); 17-cetosteroizi (L, cu r. Zimmermann); 17-oxicorticosteroizi (L, cu r. Porter-Silber).

METENAMINA

Plasma: catecolamine (L, met. cu fluorescență).

Urină: glucoza (L, r. Benedict); excreție PSP (L, intensifică colorația); VMA (L, met. fluorometrice); 17-oxicorticosteroizi (L, met. Porter-Silber și Reddy); 5-HIAA (l, met. cu nitrozonafol); estriol (l, met. cu hidroliză).

METFORMINA

Sânge: VMH (T, anemie megaloblastică); hemoglobina (c, tulburarea absorbției vit. B₁₂).

Plasmă: insulina (d).

Ser: folat (C, tulburarea absorbției vit. B₁₂); lactat (D); caroten (c, malabsorbție); CO₂ (d, produce acidoză lactică); fier (c, în tulburarea absorbției vit. B₁₂); trigliceride (d, circa 26% în hiperlipoproteinemia tip IV); vit. B₁₂ (c, tulburarea absorbției).

Urina: cetone (T, în acidoza lactică); FIGLU (T); vit. B₁₂ (c).

METILDOPA

Sânge: nr. leucocite (T, în sensibilizare, prin eozinofilie t, granulopenie, rar); nr. eritrocite (t, anemie hemolitică autoimună).

Plasma: catecolamine (L, reacție asemănătoare, durează mai multe zile); flux plasmatic renal (D, la normali și hipertensivi).

Ser: acid uric (L, met. cu fosfotungstat); bilirubina (L, la 1 mmol/l, met. automate și cu reactiv diazo; T, hepatotoxicitate la 1% din bolnavi); retenție BSP (T, colestază); cefalina (L, floculare); clor (T, retenție); creatinina (L, met. cu picrat); glucoza (L, la 1 mmol/l, met. automate); haptoglobina (t, anemie hemolitică); anticorpi antinucleari (T, mai frecvent la femei); factor reumatoid (T); test Coombs direct și indirect (T, proces autoimun, la 15% din tratați).

Urina: acid aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen (T, porfirie acută); acid uric (L, met. cu fosfotungstat); creatinina (L, met. cu picrat); glucoza (L, cu clinitest, nu cu glucozoxidază); VMA (d; L, cu reactiv diazo); colorația (L, la conservare devine roșie, roz, brună); 5-HIAA (d).

Fecale: coproporfirina (T, porfirie acută).

METOTREXAT

Sânge: VMH (T).

Ser: retenția BSP, guanaza, ICD, OCT, timol (T, hepatotoxicitate); fosfataza alcalină (T, la 5% din psoriazici); LDH (T, la 40% din psoriazici); folat (d).

Urina: FIGLU (T, antifolic); hemoglobina (T, hematurie).

Fecale: poate deveni pozitiv testul pentru hemoragii oculte (T, diaree sanguinolentă).

METRONIDAZOL

Plasmă: timp protrombină (C, accentuează efectul hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

MICONAZOL

Ser: trigliceride (T).

Urina: proteine (L, falsă creștere prin met. turbidimetrice).

MORFINA

Sânge: PCO₂ (D, diminuează excitabilitatea centrului respirator).

Plasmă: adrenalina (D); noradrenalina (d); 17-ceto și 17-oxicorticosteroizi (d, inhibă eliberarea ACTH).

Ser: lipaza (T, spasm Oddi); retenție BSP (T); LDH (T, creșterea presiunii intrabiliare); CPK (T, la inj. i.m. repetate).

Urina: glucoza (L, met. prin reducerea cuprului); volum (d, eliberare ADH).

Teste funcționale: metabolism bazal (d); acid clorhidric în sucul gastric (d).

NAFCILINA

Urina: proteine (L, doze mari pot produce creșteri fals pozitive cu acid sulfosalicilic și interferează cu met. cu acid tricloracetic).

NIFEDIPINA

Ser: LDH, creatinina (T).

NITROFURANTOINA

Sânge: methemoglobina (T, la deficienți în G-6-PD); VMH (t, hemoliză la deficienți în G-6-PD).

Ser: azot neproteic, creatinina (T, nefrotoxicitate); bilirubina (T, anemie hemolitică, colestază); retenția BSP, timol (T); LDH (T, anemie hemolitică); CO₂ (t, nefrotoxicitate); toleranța la glucoză (d, rar); fosfataza alcalină (l, falsă scădere; T, hepatotoxicitate).

Urina: colorația (L, brun sau galben); glucoza (L, cu r. Benedict); fosfataza alcalină, LDH (l).

NITROGLICERINA

Sânge: methemoglobina (T).

Plasmă: catecolamine (D, hipotensiunea determină eliberarea lor din suprarenale).

OXACILINA

Ser: creatinina, ureea (T, azotemie trecătoare, la doze mari, la copii); timol (T, hepatotoxicitate).

Urina: hemoglobina (T, nefrotoxicitate).

OXAZEPAM

Ser: retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate, rar).

PARACETAMOL

Sânge: methemoglobina (T).

PENICILAMINA

Ser: creatinina (T); timol (T, hepatotoxicitate).

Urina: acid xanturenic, chinurena (D, antagonism cu piridoxina); cuprul (C, în intoxicații cu cupru); cistina (D); fier (C, în intoxicații cu fier); mercur (C, în intoxicații cu mercur); plumb (C, în intoxicații cu plumb); zinc (C, în intoxicații cu zinc).

PENICILINA G

Sânge: eozinofile (T, până la 20% din nr. leucocitelor); reticulocite (fiziologic, în anemie hemolitică).

Ser: CPK (T, până la de 5 ori după inj. repetate); creatinina (T, sensibilizare cu nefropatie); bilirubina (T, colestază; c, interacțiune de deplasare); potasiu (C, în perfuzia i.v. cu sarea de potasiu); haptoglobina (t, în anemia hemolitică).

Urina: glucoza (L, met. cu reducerea cuprului, nu cu clinistix); hemoglobina (T, sensibilizare); proteine (L, rezultate fals pozitive după doze mari și cu met. turbidimetrice cu acid sulfosalicilic sau acid acetic la cald; T, nefrotoxicitate la doze mari); 17-cetosteroizi (L, cu r. Zimmermann); 17-oxicorticosteroizi (L, cu r. Porter-Silber); excreția PSP (c, interferență).

PENTAZOCINA

Sânge: PCO₂ (D).

Plasma: flux plasmatic renal (d).

Ser: lipaza (T, spasm Oddi).

Urina: acid aminolevulinic (T, poate produce porfirie acută).

PIRAZINAMIDA

Ser: retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate, 3%); PBI (D, după 1-4 săptămâni); albumine, globuline, proteine (t, hepatotoxicitate).

Urina: acid uric (c, diminuează secreția tubulară).

PROBENECID

Urina: glucoza (L, met. prin reducerea cuprului).

PROCAINAMIDA

Ser: retenția BSP, timol (T, hepatotoxicitate).

Urina: acid aminobenzoic (C, până la 10% din metaboliți).

PROCAINA

Urină: porfirine, urobilinogen (L, reacționează cu r. Ehrlich în testele respective).

PROPOXIFEN

Ser: glucoza (t, la bolnavi cu insuficiență renală).

Urina: 17-hidroxicorticosteroizi (l, met. Porter-Silber); 17-cetosteroizi (l, r. Zimmermann).

PROPRANOLOL

Plasma: volum (d, cu circa 8%).

Ser: bilirubina (D, falsă creștere la uremici); tiroxina (D, la doze peste 160 mg); liotironina (d); AGL (d).

Urina: sodiul (d); metanefrina (falsă scădere cu met. Pisano).

RESERPINA

Plasmă: timp protrombină (c, la începutul tratamentului; C, în tratamente lungi); catecolamine (d); 5-HT (d).

Urina: catecolamine, VMA (D, în prima și a doua zi; d, în administrare cronică); 17-hidroxicorticosteroizi (L, met. Glenn-Nelson); 17-cetosteroizi (l, r. Zimmermann); 17-oxicorticosteroizi (l, r. Porter-Silber); 5-HIAA (D, creșterea slabă la începutul tratamentului).

RIFAMPICINA

Plasma: timp protrombină (c, scade efectul hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale).

Ser: bilirubina (L, colorația rifampicinei; T, hepatotoxicitate); retenția BSP (C, inhibă excreția hepatică); proteine (t, hepatotoxicitate); test Coombs direct și indirect pot deveni pozitive (T, la 8%, respectiv 33% din bolnavi).

Urina: colorația roșu-oranj (L, datorită rifampicinei și metaboliților).

SPIRONOLACTONA

Plasma: hidroclorizon (L, met. fluorometrice).

Ser: sodiu (d, efect antialdosteronic).

Urina: clor, sodiu (D); 17-cetosteroizi (L, cu r. Zimmermann, 17-oxicorticosteroizi (L, cu r. Porter-Silber).

STREPTOMICINA

Sânge: eozinofile (T, până la 50% din cei tratați).

Ser: azot neproteic (T, nefrotoxicitate, la 2%); creatinina (T); haptoglobina (t, în anemie hemolitică); uree (T, nefrotoxicitate; l, cu r. Benedict).

Urina: fosfataza alcalină (T); glucoza (L, fals pozitiv cu met. prin reducerea cuprului); proteine (T, nefrotoxicitate; L, cu r. Folin-Ciocalteu).

L.c.r.: proteine (L, cu r. Folin-Ciocalteu).

SULFAMIDE

Sânge: methemoglobina (T, în anemie hemolitică); nr. leucocite (T, în hemoliză, mai ales sulfamide retard; t, anemie aplastică, agranulocitoză); reticulocite (T, în hemoliză; t, anemie aplastică); hematocrit, nr. eritrocite (t, anemie hemolitică și aplastică); hemoglobina (t, la deficienți în G-6-PD); corpusculi Heinz-Bady (T, în anemie hemolitică intensă).

Plasma: hemoglobina (T, hemoliză); timp protrombină (T, accentuarea efectului anticoagulantelor orale).

Ser: amilaza (T, cu salazosulfapiridina); azot neproteic (T); barbiturice (L, interferează cu met. de absorbție în n.v.); bilirubina (T, colestază; c, interacțiune de deplasare); retenție BSP, timol (T, colestază); uree (L, cu r. Berthelot și dimetilaminobenzaldehida; T, nefrotoxicitate); calciu (l); haptoglobina (t, la deficienți în G-6-PD); captarea I^{131} (d, circa 7 zile); PBI (d, diminuează iodarea tirozinei).

Urina: acid uric (D, efect uricozuric); acid aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen, porfirine (T, porfirie acută); colorația (T, galben ruginiu sau brun); fosfataza alcalină (T, nefrotoxicitate); glucoza (L, cu r. Benedict și clinitest); hemoglobina (T, hemoliză); PAH clearance (L, met. Bratton-Marshall; proteine (L, cu r. Folin-Ciocalteu și acid sulfosalicilic; T, nefrotoxicitate); turbiditate (C, asociere cu metenamina); urobilinogen (L, r. Ehrlich; T, la deficienți în G-6-PD; t, colestază); excreția PSP (c, competiție).

Fecale: coproporfirina, protoporfirina (T, porfirie acută); reacția pentru hemoragii oculte (pozitivă, T).

L.c.r.: proteine (L).

TEOFILINA

Ser: acid uric (L, met. cu fosfotungstat); barbiturice (l, spectru U.V. identic).

Urina: acid uric (L).

Fecale: hemoragii oculte (T, pozitivă).

Determinarea spectrofotometrică a concentrațiilor serice de teofilină indică valori scăzute în prezența de barbiturice, fenitoină, paracetamol, alopurinol, fenilbutazonă,

dicumarol și valori crescute în prezența de hidroxizină, tiamină, furosemid, sulfatazol, probenecid, cafeină. Salicilații împiedică determinarea menționată.

TEOFILINETILENDIAMINA

Sânge: timp de coagulare (D).

Plasma: catecolamine (D, după inj. i.v.).

Ser: acid uric (L, met. Bittner).

Urina: adrenalina, noradrenalina (D, până la de 3 ori, respectiv de 2 ori, după inj. i.v.).

TETRACICLINE

Sânge: leucocite (T, cu limfocite atipice; t); timp de coagulare (T); pH (t, acidoză cu tulburare renală); tromboplastina (t).

Plasma: amoniac (T, după doze mari i.v.); catecolamine (L, met. fluorometrice).

Ser: azot neproteic (T, nefrotoxicitate sau efect antianabolic); retenție BSP, timol (T, colestază); creatinina, fosfat (T, nefrotoxicitate); potasiu (T, în azotemie; t, sindrom Fanconi cu tetraciclină degradată; sodiu (T); calciu (t); CO₂ (t, acidoză).

Urina: aminoacizi (T, nefrotoxicitate); azot (T, tulburarea proteosintezei); glucoza (T, în sindrom Fanconi; L, met. cu reducerea cuprului și cliniteste; l, met. cu glucozoxidaza); porfirine (L, met. cu fluorescență); sodiu (D); volum (D).

Fecale: colorația (L, roșu la asociere cu glucozamina); urobilinogen (d); hemoragii oculte (T, pozitive).

L.c.r.: proteine (L, cu r. Folin-Ciocalteu).

TIAZIDE DIURETICE

Plasma: ADH (D, consecința hiponatremiei); amoniac (T, în hipokaliemie și alcaloză); insulina (t, după inj. i.v.); volum (d).

Ser: retenția BSP (D, diminuează volemia și fluxul sanguin hepatic); calciu (D, diminuează excreția cu până la 0,25 mq/l); clor (T); CO₂ (T, alcaloză metabolică, peste 30 mq/l în tratament prelungit); fosfat (influențează paratiroida); osmolaritate, magneziu, sodiu (d); PBI (d).

Urina: fosfat, clor, sodiu (D); magneziu (D, până la 33%); acid uric (d); citrat (d, cu până la 30%); clearance creatinină (d, cu 10-20%); hidroclortizon (t); cortizol (t).

Fecale: calciu (d, favorizează balanța pozitivă); urobilinogen (t, colestaza).

TIROIDA (pulbere)

Plasma: timp protrombină (T, accentuarea efectelor anticoagulantelor orale).

TOLBUTAMIDA

Sânge: coproporfirina, protoporfirina (T, poate produce porfirie cutanată).

Plasma: insulina (D).

Ser: AGL (D); retenția BSP, timol (T, colestază); glucoza (d; L, met. cu glucozoxidaza); captarea I^{131} (d); PBI (d, inhibă iodarea tirozinei).

Urina: acid aminolevulinic, coproporfirina, porfobilinogen (T, poate produce porfirie acută); proteine (L, cu acid sulfosalicilic).

TRIAMTEREN

Urina: culoare (L, fluorescență albastră); metanefrina (L, falsă creștere cu met. Sandhu-Freed).

TRIIODTIRONINA

Plasma: timp protrombină (T, accentuarea efectelor anticoagulantelor orale).

VERAPAMIL

Ser: glucoza (d, îmbunătățește toleranța la glucoză la bolnavi diabetici noninsulinodependenți); prolactina (T).

VITAMINA A

Sânge: methemoglobina (T, hemoliză la deficienți în G-6-PD) VSH (L).

Ser: calciu (T, în intoxicații); colesterol (L, cu r. Zeatki-Zak); PBI (D, administrată ca ulei de pește; d, inhibă iodarea tirozinei); captarea I^{131} (d, administrare peste 3 săptămâni).

VITAMINA K

Plasma: catecolamine (L, test Shaw).

Ser: bilirubina (T, la deficienți în G-6-PD și doze mari la nou-născuți).

Urina: hemoglobina (T, la copii); urobilinogen (T, hemoliză la deficienți în G-6-PD; 17-oxicorticosteroidi (L, met. Reddy).

BIBLIOGRAFIE

(pentru capitolele 1 și 4-52)

1. Allard M., *À la recherche du secret des centenaires*, Le Cherche Midi, Paris, 1991.
2. Avery G.S., *Drug Treatment*, Adis Press, Sydney, 1978.
3. Baciuc I., *Fiziologie*, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1978.
4. Beeson P.B., Mc Dermott W., Wyngaarden J.B., *Cecil Textbook of Medicine*, Saunders, Philadelphia, 1979.
5. Berkow R., Fletcher A.J., *Merck Manual of diagnosis and therapy*. Merck Res. Lab, Rahway, 1992.
6. Berthaux P., Beck H., *Etude critique des thérapeutiques du vieillissement*, Thér., 1975, 30, 339-357.
7. Bonnetterre J., *Chimiothérapie: traitement anti-émétique*, Gaz. Méd., 1993, 100, 23-25.
8. Bowman W.C., Rand M.J., *Textbook of Pharmacology*, Blackwell Scient, Public, Oxford, 1980.
9. *British National Formulary*, 1993, nr.26.
10. Brocklehurst J.C., Tallis R.C., Fillit H.M., *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*, Churchill, Edinburg, 1992.
11. Caruso J., Foro G.B., *Gastroscopic evaluation of antiinflammatory agents*, Br. Med. J., 1980, 1, 75-78.
12. Cârsteanu Mioara, Vlădescu C., *Colagenul, biochimie și fiziologie*, Edit. Academiei RSR, București, 1982.
13. Craig Ch. R., Stitzel R.E., *Modern Pharmacology*, Thirs Edition, 1990, Little, Brown and Comp, Boston.
14. Cuny G., *La gériatrie: médecine de la dépendance?* Méd. Hyg, 1991, 49, 1887, 1371.
15. De Clari F., *La démence sénile est-il inéluctable?* Méd. Hyg., 1991, 49, 1887, 1448-1450.
16. Delmas O., Col., *Pharmacokinetics of Ranitidine*, J. Pharm. Clin., 1988, supl. II, 93-106.
17. Dobrescu D., *Farmacoterapie*, Edit. Medicală, București, 1981.
18. Dobrescu D., *Farmacoterapie practică*, Edit. Medicală, București, 1989.

19. Fox K., Pool J., Vos J., Lupsen J., *The effects of nisoldipine on the total ischemic burden: the results of the ROCKET study*, Eur. Heart J., 1991, 12, 1283-1256.
20. Francis R.M., *Osteoporosis. Pathogenesis and management*, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 1990.
21. Francke D.E., Whitney H.A.K., *Perspectives in Clinical Pharmacy*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1972.
22. Gerstenblith G., *Left ventricular mass regression in elderly hypertensives*, J. Human Hypertension, 1992, 6, suppl. 2, 15-17.
23. Gheorghe N., Vlădescu C., Apetroae M., *Radiațiile ionizante și viața*, Edit. Academiei RSR, București, 1984.
24. Gherasim L., *Orientări actuale în evaluarea și tratamentul nefarmacologic al hipertensiunii arteriale*, Medicina modernă, 1993, 1, 3-6.
25. Gin H., Delafaye C., *Alcool et diabète*, Gaz. Méd., 1992, 99, 11, 39-41.
26. Goldbourt U., *Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction*, Arch. Intern. Med., 1983, 8, 153, 345-353.
27. Goodman Gilman A., Goodman L.S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Sixth Edition, 1980, Mac Millan, New York.
28. Gorgos C., *Vademecum în psihiatrie*, Edit. Medicală, București, 1985.
29. Gottfries C.G., *Neurochemical changes in the human brain and their importance for behaviour in the senium*, Triangle, 1990, 29, 127-131.
30. Guillard A., *L'échappement au traitement anti-parkinsonien*, Gaz. Méd., 1992, 99, 10, 31-34.
31. Gysling E., Regnotto M., Marty-Nekora, N., *Schweizerischer Medizinalkalender*, Schwabe, Basel, 1992.
32. Hald T., *Revue des traitements actuels de l'hyperplasie bénigne de la prostate*, Méd. Hyg., 1991, 49, 1910, 3248.
33. Hoskin P.J., Hanks G.W., *La table d'équivalence narcotique*, Forum Mondial de la Santé, 1989, 10, 105-106.
34. Hun N., *Certains problèmes thérapeutiques principaux de la Gériatrie*, Thér. Hung., 1971, 19, 3, 99-109.
35. Impallomeni M., *Le défi de la gériatrie moderne*, Héxagone Roche, 1984, 12, 15-19.
36. Imperato J.L., *Le défaut de la 5alfa-réductase*, Méd. Hyg., 1991, 49, 1910, 3248-3249.
37. Israel L., Georges D., Lallemand A., Loria Y., *Echelle d'appréciation clinique et tests psychométriques en gériatrie*, Thér., 1979, 34, 585-590.
38. Jambon D., *Les antileucotriènes*, Gaz. Méd., 1992, 99, 8-13.
39. Jeandel C., Vespignani H., Ducrocq X., Lebrun I., Schaff J.L., Weber M., Penin F., Cuni G., *L'épilepsie de sujet âgé*, Méd. Hyg., 1991, 49, 1887, 1375-81.

62. OMS, *La prescription médicamenteuse aux personnes âgées*, Copenhague, 1987.
63. Parhon C.I., Pitiș Marcela, Stan M., Petrescu Ștefania, *Étude physiologique de la fibre collagène du rat blanc thyro-gonadectomisé*, Gerontologia, 1962, 6, 118-125.
64. Păunescu-Podeanu A., *Baze clinice pentru practica medicală*, Edit. Medicală, București, 1981.
65. Perrin L.F., *Rôle des leucotriènes dans l'asthme: intérêt de leur inhibition*, Méd. Hyg., 1992, 50, 758-761.
66. Perron J., *Eruptions bulleuses de l'adulte*, Gaz. Méd., 1992, 99, 13, 25-35.
67. Perruchoud A.P., *Asthme bronchique. Problèmes actuels*, Méd. Hyg., 1992, 50, 781-785.
68. Pöldinger W., *Compendium de psychopharmacothérapie*, Roche, 1983.
69. Predescu V., sub redacția, *Psihiatrie*, Edit. Medicală, București, 1976.
70. Pfitzenmeyer P., Tavernier-Vidal B., Gaudet M., *Hyperparathyroïdie primaire du sujet âgé (HPTp)*, Méd. Hyg., 1991, 49, 1887, 1382-1388.
71. Ramsay L.E., Tucker G.T., Br. Med. J., 1981, 282, 125.
72. Roumeguère T., Genvresse I., Verdier D., *Une hypothyroïdie chez une femme âgée*, Gaz.Méd., 1992, 99, 29, 23-24.
73. Restian A., *Medicina cibernetică*, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
74. Reynolds J.E.F., *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, Ed. 29, Pharmaceutical Press, London, 1989.
75. Rote Liste, Editio Cantor, Aulendorf, 1993.
76. Rowe J.W. et al., J. Gerontol., 1976, 31, 155.
77. Rowe J.W., *Systolic Hypertension in the Elderly*, New Engl. J. Med., 1983, 309, 1246-1248.
78. Schreuder J.Th.R., *Le maintien de la condition physique, mesure thérapeutique pour gens âgés*, Triangle, 1968, 8, 8, 329-333.
79. Shore M.F., *A time for drugs*, Canad. pharm. J., 1971, 3, 6-8.
80. Sjökvist F., *Interactions médicamenteuses*, Triangle, 1975, 4, 143.
81. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, vol. I, Edit. Medicală, București, 1988.
82. Sulkin N.M., *La sénescence reflect d'altérations cellulaires*, Triangle, 1968, 8, 8, 304-312.
83. Taburet A.M. și col., J.Pharm. Clin., 1988, Suppl.II, 143-154.
84. Thompson T.L., Filley C.M., Mitchell W.D., *Lack of efficacy of Hydergine in patients with Alzheimer's disease*, N. Engl. J. Med., 1990, 323, 445-448.
85. Thorpy M.J., *International classification of sleep disorders, in diagnostic and coding manual*, American Sleep Disorders Associations, Rochester, Minnesota, 1990.
86. Vaughan D.E., Carey R.M., Peach M.J., *The renin response to diuretic therapy. A*

- limitation of antihypertensive potential*, Circulatory Res., 1978, 42, 376-381.
87. Verzar F., *Perspectives et avenir d'une science nouvelle*, Triangle, 1968, 8, 8, 293-303.
88. Vidal, Editions du Vidal, Paris, 1993.
89. Waser P.G., Steinbach-Lebbin C., *Praktische Pharmakotherapie*, Schwabe, Basel, 1980.
90. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Nordic Council on Medicines, Guidelines for ATC Classification, Oslo, Uppsala, 1990.
91. Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Martin J.B., Fauci A.S., Root R.K., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Twelfth Edition, Mc Graw-Hill, Inc., New York, 1991.
92. Ziégler M., Recondo de J., *Le traitement de première intention*, Gaz. Méd., 1992, 99, 10, 15-24.

INDEX ALFABETIC

(D.C.I. și denumiri internaționale)

- Abaktal 350
ACC-200 341
Acebutol 341
Acebutolol 182
Acenocumarol 134, 136
Acetat de amoniu 268
Acetazolamidă 32, 104, 171, 172
Acetilcisteina 268
Acid acetilsalicilic 46, 55, 86, 134, 137, 220, 233, 341
Acid aminocaproic 139, 140, 341
Acid ascorbic 125
Acid chenodesoxicolic 117
Acid clavulanic 201
Acid etacrinic 32, 75, 171, 172, 175
Acid flufenamic 220
Acid folie 142, 341
Acid glutamic 262
Acid mefenamic 75, 220, 223
Acid nalidixic 201, 214, 341
Acid nicotinic 177, 341
Acid niflumic 220, 223
Acid oxolinic 201
Acid ursodeoxicolic 117
Acid valproic 206
Acipimox 145
Adrenostazin 343
Alcool nicotinic 177
Alfahemotripsina 268, 343
Algocalmin 348
Alimemazina 273
Alopurinol 32, 227
Alprenolol 32, 182, 184
Alupent 349
Amantadina 240
Ambroxol 341
Amfotericina B 214
Amikacina 201
Amikozit 341
Amilorid 32, 171, 172
Aminofenazonă 233, 341
Aminofilina 46, 86, 263
Amiodarona 154, 155, 160
Amitriptilina 44, 46, 257, 341
Amobarbital 44, 54, 252
Amoniac 268
Amoxicilina 201, 341
Ampicilina 32, 44, 85, 87, 201, 214, 342
Ancotil 346
Anistreplase 138
Antideprin 347
Antifolan 348
Aprindina 154

- Pentacitril tetranitrat 160, 161
 Pentazocina 32, 46, 74, 220, 229
 Pentifilina 177, 180, 350
 Pentoxifilina 177, 180, 350
 Perclorat de potasiu 198, 199
 Pergolid 239
 Petidina 55, 229
 Petinimid 346
 Picosulfat de sodiu 113
 Pindolol 32, 182, 184, 350
 Piperacilina 201
 Piracetam 262
 Piribedil 239
 Piridoxina (vitamina B6) 125
 Piritinol 220, 350
 Piritramid 229
 Piroxicam 220, 223, 227, 350
 Pirprofen 220
 Plegomazin 344
 Polimixina 201, 217
 Potasiu 129
 Pravastatin 145
 Prazosin 73, 164, 165, 170, 190
 Prednisolon 192, 350
 Prednison 192, 350
 Prednol 348
 Preductal 352
 Prenoxdiazina 271
 Prepulsid 344
 Primidona 236, 350
 Pristinamicina 201
 Probenecid 46, 227
 Procainamida 32, 46, 154, 155
 Procainbenzilpenicilina 200
 Prometazina 273
 Propafenona 154, 155
 Propantelina 85, 187, 189, 350
 Propifenazona 233, 350
 Propikacina 201
 Propiltiouracil 197
 Propionileritromicina 201, 215, 345
 Propranolol 32, 44, 86, 182, 184, 197, 350
 Puromicina 201
 Rabenid 351
 Ranisan 350
 Ranitidina 104, 106
 Raunervil 350
 Reserpina 73, 86, 164, 165, 197
 Retinol 125
 Riboflavina 351
 Rifampicina 85, 201, 217
 Ristocetina 201
 Rivotril 236
 Rocephin 343
 Rohypnol 346
 Romener 348
 Romergan 350

Butorfanol Moradol fiole 0.2 mg
 Calciu clorură Clorocalcin sol.int.18%; fiole 10 si 20 %
 Calciu lactic Lactat de calciu compr.500 mg
 Calciu gluconat Gluconat de calciu fiole 10 %;5 si 10 ml
 Calciu gluconolactat Gluconolactat de Ca si Mg fiole 10%
 Captopril Kapril compr. 25 si 50 mg
 Carbamazepin Neurotop compr.200 mg
 Carbazocrom Adrenostazin fiole 1,5 mg/5 ml
 Carbenicilina Carbenicilina fl.inj. 1 si 5 g
 Carbocromen Carbocromen dr.75 mg
 Cefalexina Keflex caps.250 si 500 mg;Ospexin caps.250 si 500 mg;
 gran.susp.125;250 si 375 mg/5 ml
 Cefaclor Ceclor pulb.susp.125 si 250 mg/5 ml
 Cefamandol Mandol fl.inj.500 mg;1 si 2 g
 Cefazolina Kefzol fl.inj.250 si 500 mg
 Cefoperazon Cefobid fl.inj. 1 si 2 g
 Cefotaxim Cefotaxim fl.inj. 1 si 2 g
 Cefotiam Halospor fl.inj.500 mg;1 si 2 g
 Cefradoxin Oraspor compr.500 mg;caps.125 si 250 mg
 Cefsulodin Monaspor fl.inj.500 mg
 Ceftazidin Fortum fl.inj.250 si 500 mg;1 si 2 g
 Ceftriaxon Rocephin fl.inj.250 si 500 mg;1 si 2 g
 Cefuroxim Zinnat compr.125;250 si 500 mg;gr.susp.
 125 mg/5 ml;Zinacef fl.inj.25;750 mg si 1.5 g
 Cetirizina Zyrtec compr.10 mg
 Chimotripsina Alfachemotripsina fl.inj.0.2 u TEE
 Cianocobalamina Vitamina B 12 fiole 50 si 1000 mcg
 Cicletanid Tenstaten caps.50 mg
 Ciclobarbitol Ciclobarbitol compr.200 mg

supoz.0,5 si 1 g:sol.perfuz.0,5% - 250 ml
 Mexiletin Mexitil caps.50 si 200 mg:fiole 250 mg/10 ml
 Mianserin Mianserin compr.10 si 30 mg
 Midazolam Dormicum fiole 5 mg/ml;5 mg/5 ml;15 mg/3 ml
 Molsidomin Corvaton compr.2 mg
 Morfina Morfina fiole 2 % - 1 ml
 Naftidrofuril Naftidrofuril caps.50 mg
 Nandrolon Decanofort fiole 25 si 50 mg
 Norbetalon fiole 25 mg
 Naproxen Naprosyn compr.250mg; supoz.500mg;susp.125mg/5ml
 Nefopam Oxadol compr.30 mg:fiole 20 mg/ml
 Neomicina Negamicin compr.500 mg:Negamicin 3 ung
 Netilmicina Colisol sol.oft.
 Nicergolina Sermion dr.10 mg
 Nicotinamida Vitamina PP fiole 100 mg
 Nifedipina Nifedipin dr.10 mg;Corinfar retard dr.20 mg
 Nitrazepam Nitrazepam compr.2,5 mg
 Nitrofurantoina Nitrofurantoin compr.100 mg
 Nitroglicerina Nitroglicerina compr.0,5 mg:Nitroretard caps. 2,5 mg:Trinitrosan fiole 5 mg/ml;Ung.nitrogli-cerină 4 %:Nitroderm TTS transderm
 Nitroprusiat de sodiu Nipride fiole 50 mg/2 ml
 Norfloxacină Nolicin compr.400 mg;Epinor compr.400 mg
 Nortriptilina Nortriptilin dr.10 mg
 Ofloxacină Tarivid cpr.100;200 mg:sol.perf.200 mg/100 ml
 Omeprazol Losec caps.20 mg
 Ondansetron Zofran compr.4;8 mg:fiole 4 mg/ml;8 mg/2ml
 Opipramol Insidon dr.50 mg
 Orciprenalina Alupent compr.20 mg;aerosol 750 mcg/doză
 Orgotelina Epurox fiole uz sist.2500 u SOD+40000 u CAT/ml

DUMITRU DOBRESCU
Gerontofarmacologie (Gerontopharmacology)
EDITURA MONDAN , București, 1995

CONTENTS

Preface

- 1. Introduction to gerontology and geriatric medicine**
- 2. Gerontologic pharmacokinetics**
- 3. Gerontologic pharmacodynamics**
- 4. Gerontologic pharmacotoxicology**
- 5. Gerontologic pharmacographics**
- 6. General and gerontologic pharmacotherapy**
- 7. General pharmacoepidemiology**
- 8. Antiacids, drugs for treatment of peptic ulcer**
- 9. Antiemetics**
- 10. Laxatives**
- 11. Antidiarrheals**
- 12. Bile and liver therapy**
- 13. Antidiabetics**
- 14. Vitamins**
- 15. Minerals**
- 16. Anabolic agents**
- 17. Antithrombotics**
- 18. Antihemorrhagics**
- 19. Antianemics**
- 20. Serum lipid reducing agents**
- 21. Plasma substitutes and perfusion solutions**
- 22. Cardiac glycosides**
- 23. Antiarrhythmics**
- 24. Treatment of angina pectoris**
- 25. Antihypertensives**

26. Diuretics
27. Peripheral vasodilators
28. Vasoprotectives
29. Beta-blocking agents
30. Dermatologicals
31. Medicines for urinary incontinence
32. Medicines for benign prostatic hypertrophy
33. Corticosteroids
34. Thyroid preparations
35. Antithyroid preparations
36. Antibiotics
37. Antirheumatics
38. Muscle relaxants
39. Antigout preparations
40. Opioids
41. Analgesics and antipyretics
42. Antiepileptics
43. Anti-Parkinson drugs
44. Antipsychotics
45. Anxiolytics
46. Hypnotics and sedatives
47. Antidepressants
48. Psychostimulants
49. Anti-asthmatics
50. Expectorants
51. Antitussives
52. Antihistamines
- Appendix 1. Drugs to be avoided or used with caution in liver disease
- Appendix 2. Drugs to be avoided or used with caution in renal impairment
- Appendix 3. Drugs given in intravenous infusion
- Appendix 4. Drugs influence on the laboratory tests
- Bibliography
- Index
- Summary

DUMITRU DOBRESCU
Gerontofarmacologie (Gerontopharmacology)
EDITURA MONDAN , București, 1995

SUMMARY

In geriatric medicine pharmacological differences have been noticed for long in the elderly, in comparison with grown ups and young people. Medical and pharmacological literature includes a lot of isolated observations of this kind. There are also some attempts to group the mentioned data, as small size chapters, in pharmacological or therapeutical books.

As far as we know, there is still no book of Gerontopharmacology. For this reason we considered it necessary and useful to write this book, the first in the international literature, as an attempt to synthesize the numerous existent analytical data confirmed by our own long-term clinical and pharmacological experience.

The book has been systematized following our concept concerning the branches of modern pharmacology (pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotoxicology, pharmacographics, pharmacotherapy, pharmacoepidemiology).

The arrangement of the chapters observed the ATC classification of drugs, initiated by Nordic Council of Medicines, agreed by the World Health Organisation and adopted, following our initiative, in the List of Drugs of the Romanian Ministry of Health.

The book has two main parts. A general one (chapters 1-7), which includes an introduction to gerontology and geriatric medicine, followed by pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotoxicology, general and gerontologic pharmacotherapy, pharmacoepidemiology. In each of these chapters we presented all the modern, fundamental data concerning the topic and numerous details connected with the elderly and their pathology and therapeutics.

The second part of the book (chapters 8-52) deals with the medicines used in therapy, with general qualities (pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotoxicology), but also with a lot of characteristic features in the elderly. The book includes a great number of observations and recommendations useful for an efficient and safe pharmacotherapy in the elderly, contributing to the improvement of the quality of life.

Tipărit la Imprimeria "BACOVIA" BACĂU
Str. Mioriței nr. 27



DUMITRU DOBRESCU

Absolvent al Facultății de Farmacie București (1949) și al Facultății de Medicină Generală (1958). Medic primar (1969), doctor docent în științe medicale (1972). Membru corespondent al Academiei Române, membru titular al Academiei de Științe Medicale. Doctor Honoris Causa al Universității de Medicină și Farmacie Iași.

Asistent stagiar (1953-55), asistent (1955-63), șef de lucrări (1963-67) la Facultatea de Medicină, Catedra de Farmacologie. Conferențiar (1967-73), profesor (din 1973) la Facultatea de Farmacie din București, Catedra de Farmacologie, Decan Fac. Farmacie (1972-81).

Farmacolog clinician (1959-92), directorul Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice (1990-93), vicepreședinte (1973-78), președinte al Comisiei Medicamentului (1978-93). Fondator al rețelei Naționale de Farmacovigilență din România (1972). Redactor-șef adjunct (1973-78), apoi redactor-șef (1978-93) al revistei "Farmacovigilență"; membru al Colegiului Consultativ pentru Cercetare-Dezvoltare, membru al biroului executiv al Agenției Române pentru Biotehnologii Aplicate.

Specializare în Farmacologie la Facultatea de Medicină din Bruxelles (Belgia) (1965-66) și perfecționare în farmacologie (1973) la Facultățile de Medicină G. Washington și Georgetown (Washington) și la Food and Drug Administration (S.U.A.).

Membru al Academiei Regale de Farmacie din Spania (1987), al Academiei Naționale de Farmacie din Franța (1988). Expert pentru medicamente al Organizației Mondiale a Sănătății (din 1973).

A realizat peste 200 de lucrări de cercetare, publicate și comunicate în țară și în străinătate, în domeniile farmacologiei S.N.C. și S.N.V., aparatului digestiv, antiinflamatoare și cel al farmacologiei clinice. Este autorul conceptului de "Farmacoepidemiologie" și al celui de "Farmacologie ecologică". Este autor a 10 brevete de invenție și a cinci medicamente originale.

Este autor a nouă manuale și monografii în domeniul farmacologiei, trei dintre ele fiind priorități internaționale. Cartea *Farmacoterapia* a primit premiul "Victor Babeș" al Academiei Române (1983).

GERONTOFARMACOLOGIA - se adresează tuturor practicienilor, medici și farmaciști, care în activitatea lor sunt implicați în administrarea medicamentelor la vârstnici.

ISBN 973 - 96297 - 7 - 6

LEI 9500